FACULTE MIXTE
DE
MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

N° 31

Contribution à l'Etude thérapeutique des Leucoses aiguës et des Leucoses chroniques myéloïde et lymphoïde

THESE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté Mixte
de Médecine et de Pharmacie de Marseille
Le 21 Avril 1960

PAR

Madame Eveline ARNOUX (née RAYBAUD)
Née le 23 octobre 1931
à Marseille
Interne des Hôpitaux de Marseille

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

Examinateurs de la Thèse

M. le Professeur MATTEI, *Président*

MM. le Professeur J. OLMER
le Professeur M. AUDIER
le Professeur ag. R. SIMONIN
Assesseurs

Imprimerie M. LECONTE
98, Cours Lieutaud, 98
MARSEILLE
— 1960 —

Contribution à l'Etude thérapeutique des Leucoses aiguës et des Leucoses chroniques myéloïde et lymphoïde

FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

N°

Contribution à l'Etude thérapeutique des Leucoses aiguës et des Leucoses chroniques myéloïde et lymphoïde

THESE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté Mixte
de Médecine et de Pharmacie de Marseille
Le 21 Avril 1960

PAR

Madame Eveline ARNOUX (née RAYBAUD)
Née le 23 octobre 1931
à Marseille
Interne des Hôpitaux de Marseille

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

Examinateurs de la Thèse

M. le Professeur MATTEI, *Président*

MM. le Professeur J. OLMER
le Professeur M. AUDIER
le Professeur ag. R. SIMONIN
Assesseurs

Imprimerie M. LECONTE
98, Cours Lieutaud, 98
MARSEILLE
— 1959 —

PERSONNEL DE LA FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Doyen : G. MORIN — *Assesseur :* J. DELPHAUT

Secrétaire principal : P. MOUCHET — *Bibliothécaire :* Mlle PERRIN

Secrétaire principal honoraire : J. COMTE.

Professeurs honoraires : MM. AUDIBERT, BELTRAMI, BREMOND, GABRIEL, JOYEUX, MONGES, MOIROUD, RIMATTEI, ROCHE, CHAUVIN.

PROFESSEURS

Anatomie	GRISOLI
Anatomie appliquée et Chirurgie expérimentale	HENRY
Anatomie pathologique	GASTAUT
Bactériologie et Pathologie générale	BRAHIC
Botanique et Cryptogamie	PELLISSIER
Cardiologie clinique et expérimentale	JOUVE
Chimie	DUMAZERT
Chimie analytique	ARNOUX
Chimie médicale	DERRIEN
Clinique chirurgicale	CARCASSONNE
Clinique chirurgicale	LAMY
Clinique chirurgicale	De VERNEJOUL
Clinique chirurgicale infantile et orthopédique	SALMON
Clinique de Chirurgie thoracique	DOR
Clinique d'Endocrinologie	VAGUE
Clinique exotique	BLANC
Clinique des maladies du système nerveux	CREMIEUX
Clinique médicale	MATTEI
Clinique médicale	POINSO
Clinique médicale thérapeutique	OLMER
Clinique des maladies des voies digestives et de la nutrition	RECORDIER
Clinique médicale infantile	GIRAUD
Clinique neuro-chirurgicale	PAILLAS
Clinique obstétricale et gynécologique	CHOSSON
Clinique ophtalmologique	JAYLE
Clinique oto-rhino-laryngologique	APPAIX
Clinique de Stomatologie	MARONNEAUD
Clinique urologique	N...
Histologie	PICARD
Hygiène et Médecine sociale	SAUTET
Matière médicale	BALANSARD
Médecine expérimentale	DONNET
Médecine légale et Médecine du Travail	MOSINGER
Parasitologie	RANQUE
Pathologie chirurgicale	LENA
Pathologie interne	AUDIER
Pharmacologie	MERCIER F.
Pharmacie chimique et Toxicologie	VIGNOLI
Pharmacie galénique	DELPHAUT
Physiopathologie des voies respiratoires	LAVAL
Physiologie	MORIN
Physique médicale	DUBOULOZ
Thérapeutique	PIERI

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Professeurs sans chaire

M. ROUX

M. MOURGUE

Maîtres de Conférences Agrégés

MM. BERNARD Pierre
BOURRET
CORRIOL
CRISTAU
DEPIEDS
DESANTI
GAMBARELLI
GEVAUDAN
GREBUS
LISSITZKY
MERCIER J.
PASTOR
PAYAN
STAHL
TAMALET

Agrégés en exercice

MM. BERARD
BERNARD R.
BONNAL
CHAMPEIX
CHARPIN
CHAUVIN
COMITI
DALMAS
DEVIN
FARNARIER
GERARD
LEGRE
MOUREN
ORSINI
REBOUD
SARLES
SERMENT
SIMONIN
TEMIME
TRIFAUD

Agrégés libres

MM. BERTHIER
FIGARELLA
GRANJON
IMBERT
MONGES H.
OLLIVIER
OURGAUD
PAOLI
RAYBAUD

Chargé des fonctions de Maître de Conférences

Physiologie ..... M. ZWIRN

Chargé des fonctions d'Agrégé

Clinique des Maladies nerveuses ..... M. BOUDOURESQUES
Clinique de Stomatologie ..... M. LACHARD

Je dédie cette thèse

A la mémoire de mes Grands-Parents, et en particulier à celle de mon Grand-Père, le Docteur ANTOINE RAYBAUD.

A mon Père et à ma Mère

A mes Frères et à mes Sœurs

A mon Mari et à mes Enfants

A mes Beaux-Parents

A tous les miens

A mes amis.

Au Professeur Charles MATTEÏ

Professeur de Clinique Médicale,

Médecin des Hôpitaux,

Officier de la Légion d'Honneur,

que je remercie ici de tout ce que je lui dois dans ma connaissance de la pratique médicale, ou dans ma conception morale de la Médecine, et de la confiance qu'il m'a toujours accordée dans les fonctions d'externe et d'interne que j'ai exercées près de lui.

Au Professeur Jean Olmer,

Professeur de Clinique Médicale thérapeutique,

Médecin des Hôpitaux,

Chevalier de la Légion d'Honneur,

qui a bien voulu apporter à la soutenance de cette thèse l'autorité de ses critiques et nous montrer ainsi l'intérêt qu'il nous accorde.

Au Professeur M. Audier,

Professeur de Pathologie Médicale,

Médecin des Hôpitaux,

qui nous donne par sa présence une partie de l'amitié et de la sympathie qu'il a pour les miens.

Au Professeur Agrégé R. Simonin,

Médecin des Hôpitaux,

qui nous a guidée dans la rédaction de ce travail, nous a toujours aidée de ses conseils, et ne nous jamais ménagé son bienveillant appui.

A mes Maîtres des Hôpitaux

Le Professeur Ch. Matteï
Le Professeur Y. Poursines (†)

de qui j'ai eu l'honneur d'être l'externe et l'interne.

Le Professeur J. Pieri
Le Professeur Albert Crémieux
Le Docteur Gaston, *Médecin des Hôpitaux*,
Le Docteur André Monges,

de qui j'ai eu l'honneur d'être l'interne.

Le Professeur Chauvin
Le Professeur R. Poinso
Le Professeur A. Jouve,

de qui j'ai eu l'honneur d'être l'externe.

A mes Conférenciers de Concours.

A mes Camarades d'Internat.

INTRODUCTION

Le but de notre travail n'est pas de proposer un traitement curateur de ces maladies jusque là incurables : les leucoses. Nous voulons seulement faire le point des progrès réalisés récemment dans l'étude thérapeutique expérimentale des maladies tumorales des cellules sanguines de la série blanche, avec leurs conséquences à l'échelle humaine. Alors que nous nous trouvions totalement démunis il y a une quinzaine d'années, peu à peu sont apparus des moyens de traitement dont l'efficacité, passagère certes, est réelle et permet d'espérer la venue de méthodes véritablement curatrices. Parallèlement à l'expérimentation animale, la chimie a permis d'isoler des produits agissant plus particulièrement sur telle lignée sanguine, augmentant la tolérance et la maniabilité des substances médicamenteuses. Les résultats sont appréciables, mesurés par la durée de survie des patients traités et par les conditions de cette survie.

Nous nous proposons dans un premier chapitre d'étudier les moyens employés, leur mode d'action et leurs résultats dans l'évolution des hémopathies dont la nosologie n'est pas discutée, c'est-à-dire : la leucose aiguë, la leucose myéloïde chronique, la leucose lymphoïde chronique. Dans un deuxième chapitre, nous présenterons nos observations que nous avons recueillies en grande majorité dans le service du Professeur Mattei. Nous terminerons cette étude par une mise au point synthétique des résultats.

LES METHODES

A - LES PRODUITS UTILISÉS

L'armement antileucémique nous permet de disposer de deux groupes de méthodes thérapeutiques .

— Les méthodes cytotoxiques et cytolytiques qui empêchent la maturation des éléments monstrueux, s'attaquant directement à la cellule. Elles sont importantes, permettent l'obtention de survies longues, avec rémissions sanguine et médullaire complètes.

— Les méthodes que l'on appelle cyto-régulatrices, parce qu'elles ne s'attaquent pas à la reproduction ni à la maturation cellulaires (du moins à la lumière des données actuelles), mais ramènent à la normale la biochimie cellulaire. Ce sont des méthodes qui permettent d'obtenir des résultats rapides, complets, plus brefs cependant qu'avec les autres méthodes, avec lesquelles elles sont le plus souvent associées, ce qui permet au malade de bénéficier des deux actions.

Les agents cytotoxiques

Parmi les agents cytotoxiques, on distingue

Les antimétabolites :

Ceux qui modifient la synthèse des purines : les anti-acide folique, les anti-acide glutamique.

Ceux qui affectent l'incorporation des purines dans les acides nucléiques : le plus important est la 6-Mercaptopurine.

Ceux qui possèdent une fonction antiaminoacide : le seleniumcystéine.

Les agents alcoylants :

Ce sont les moutardes à l'azote et leurs dérivés (NH2, 1-4-diméthane sulfonyloxybutane, nonane, triethylènemélamine, thiotriethylène phosphoramine, l'acide p-(di-2-chloroéthylamino) phénylbutyrique.

Les agents antimitotiques :

Les rayons X, les substances radioactives, l'uréthane, la colchicine, l'actinomycine C et D, les anticorps cytotoxiques.

Les antimétabolites :

Modifient la synthèse des purines. Ils sont connus depuis 1947. Les antagonistes de l'acide folique se divi-

sent en deux groupes : le premier dérivé de l'acide folique ; le second homologue direct ou modifié dans sa structure de l'acide folique.

Dans le premier groupe, on compte : l'acide ptéroyl-aspartique ou anfol-A ; l'acide ptéroyl-d-l-aspartique ou anfol R ; l'acide N-10 méthyl-ptéroïque ou Metfol-B ; l'acide 9-méthyl-ptéroylglutamique ou Bremfol (très peu toxique, mais moins actif que ses isomères). Ces différents produits ont été employés, mais ne le sont plus.

Le deuxième groupe est, dans l'ensemble, représenté par des antifoliques puissants, possédant un pouvoir antitumoral et antileucémique marqué. Les *homologues directs* comptent : l'acide 4-aminoptéroylglutamique ou aminoptérine ; l'acide 4-aminoptéroyl aspartique ou amino-an-fol ; l'acide 4-amino-N 10-méthylptéroyl glutamique ou a-méthoptérine ; l'acide 4-amino-9-méthyl-ptéroylglutamique ou a-nino-ptérine ; l'acide 4-amino-9-N10-diméthylptéroylglutamique ou a-dénoptérine; l'acide 4-aminoptéroyl-γ-glutamyl-γ-glutamylglutamique ou aminotéroptérine ; le 4-aminoptéroyl-dl-α-alanine ou amino-alanfol ; le 4-aminoptéroyl-dl-thréonine ou aminotréofol. En France, à l'heure actuelle, le seul employé est l'aminoptérine. Les *homologues avec modification de la structure moléculaire :* l'acide pétroyl-γ-glutamyl-γ-glutamyl-glutamique ou téroptérine, l'acide ptéroyl-α-glutamyl-α-glutamyl glutamique, ou téralptérine, tétramide de la téroptérine ou amide de téroptérine ; le 9-N10-diméthyl-ptéroylglutanamide ou amide de dimetfol. Tous ces produits n'ont pas dépassé en France le stade expérimental.

Les antagonistes de l'acide glutamique sont représentés en clinique par l'azasérine ou odiazoacéthylsérine, antagoniste probable de la glutamine. Elle présente un intérêt du fait de son action synergique avec la 6-mercaptopurine.

Les antimétabolites modifiant l'incorporation des purines dans les acides nucléiques se résument pratiquement dans la 6-mercaptopurine que Hitchings découvre en 1950. C'est le plus important antagoniste structural de l'adénine et de l'hypoxanthine. Son action sur la peau est favorisée par l'insuline ; une résistance à la 6-mercaptopurine entraîne une résistance aux autres antipurines (la 8-azaguanine, la thioguanine, la 6-chloropurine), mais suscite par contre une augmentation de la sensibilité à l'améthoptérine. Malgré sa découverte relativement récente, ce produit est largement utilisé et doit être considéré comme un médicament des plus actifs que nous ayons à l'heure actuelle contre les leucoses aiguës.

Nous citerons les antiamino-acides, représentés surtout par la sélénium-cystéine ou diséléno-dialanine, qui peut retarder l'incorporation de la L-cystéine dans les cellules leucémiques, le leucocyte malin en utilisant plus que le leucocyte normal pour son métabolisme.

Les agents alcoylants :

Ils constituent, à eux seuls, le traitement chimique par excellence de deux grands groupes de leucoses chroniques : la leucose lymphoïde et la leucose myéloïde.

Nous mentionnons tout de suite l'ypérite azotée, ou méthyl-bis-(β-chloro-éthyl)amine (N-CH_3 remplaçant S). C'est le chef de file des moutardes à l'azote. Son action antileucémique a été découverte par l'armée anglaise. Son utilisation est assez large encore, malgré son ancienneté dans l'ordre d'apparition des substances antimitotiques.

Les produits les plus remarquables sont :

Le 1-4-diméthane sulfonyloxybutane, commercialisé sous les noms de Myleran ou Misulban. C'est un ester d'un acide disulfonique : ces deux groupes sulfoniques (CH_3 SO_2 O) sont reliés par (CH_2) n : 4. C'est le plus actif des corps ayant un pouvoir inhibiteur vis-à-vis des tumeurs expérimentales, la plus forte action neutropéniante (chute de 50 % maximale 12 jours après injection de 8 milligrammes par kilogramme ; les doses de 15 milligrammes entraînent une chute de tous les éléments sanguins). Ce corps, par suite de son efficacité sur la moelle osseuse, et de sa faible toxicité, est d'utilisation très courante non seulement dans la leucose myéloïde, mais lors d'autres troubles de la fonction médullaire telle que la Maladie de Vaquez.

Parallèlement, il existe un autre dérivé, dont l'action est électivement lymphocytique : l'acide p-(di-2-chloro-éthylamino) phénylbutyrique, ou CB 1348, commercialisé sous le nom de Chloraminophène. Moutarde à l'azote aromatique, elle représente un produit très important, équivalent, pour la leucose lymphoïde, du Myleran pour la leucose myéloïde. Comme le Myleran, elle est employée au cours d'affections différentes de la leucose, mais atteignant également le système lymphoïde, telle que la maladie de Hodgkin.

Le Tri-Ethylène-Mélamine (TEM) est une moutarde à l'azote du groupe des éthylènes-imines. Son utilisation en France, surtout depuis l'apparition du Myleran et du Chloraminophène est assez réduite.

Le Trichloréthylamine ou RA2, commercialisé actuellement, est d'utilisation courante, mais comme thérapeutique des sarcomes.

Le E39, ou Ethylène-Imine-Quinone est antimitotique par le groupement Ethylène-Imine, renforcé par la Quinone. Son action antimitotique s'exerce sur toutes les cellules tumorales. Par extension, on l'emploie quelquefois au cours des leucoses, lorsque toute autre thérapeutique est devenue inefficace.

Citons enfin pour terminer, le Tepa ou Tri-Ethylène-Phosphoramide ; le Thiotepa, médicament plus récent, qui semble prometteur ; le Nonane, analogue en C_9 du Myléran, ne présente pas d'avantages sur lui.

Les agents antimitotiques :

Ils sont multiples. Ce sont, d'une part, les Rayons X et les substances radioactives ; d'autre part, les substances radiomimétiques, appelées ainsi car elles paralysent les mitoses, comme les Rayons X.

La *Rœntgenthérapie* est une méthode ancienne et classique, on lui reste encore fidèle. Elle présente un inconvénient : son action indifférenciée sur toutes les cellules de la lignée sanguine. Il existe trois méthodes d'application : la radiothérapie *locale* (sur la rate, la moelle osseuse, les ganglions) aux doses de 100 r. par séance ; la radiothérapie *subtotale*, aux doses de 20 r. par séance ; la radiothérapie *totale* aux doses de 10 r. par séance. La téléradiothérapie peut se faire en un ou deux champs, séparés par l'ombilic. Cette méthode très brutale doit être surveillée avec une extrême attention.

Les agents radioactifs : Parmi eux on a abandonné le Thorium X et le Radium. On continue à employer le sodium radioactif (23 Na), l'arsenic radioactif, mais surtout le phosphore radioactif (32 P) : son utilité fut mise en évidence par Lawrence, aux Etats-Unis, en 1938. Sa période est de 14,8 jours ; son rayonnement β a une faible pénétration cellulaire. Il se fixe sur les cellules les plus riches en protoplasme et, par conséquent, sur les cellules mitotiques. Il faut citer l'utilisation actuelle de la cobalthérapie, surtout locale.

Les agents radiomimétiques sont des substances chimiques de pouvoir identique et d'inconvénients presque équivalents à ceux des rayonnements. L'uréthane, ou carbamate d'éthyle, agit au maximum sur les cellules granuleuses. L'effet thérapeutique se fait sentir au bout d'une semaine et se complète en 7 à 8 semaines. Après une certaine vogue dans les leucoses myéloïdes, il est à peu près totalement abandonné.

La Démécolcine, ou désacétyl-méthyl-colchicine est apparenté à la colchicine. C'est, comme elle, un poison mitotique, mais qui présente l'avantage d'être plus active (30 à 40 fois) sur la granulopoïèse. Elle pourrait également être employée au cours des poussées aiguës, contrairement aux rayons et autres radiomimétiques.

La N-Désacéthylthiocolchicine est cent fois moins toxique et douze fois moins active que la colchicine. Ces deux thérapeutiques sont, en pratique, considérées comme des adjuvants, que l'on emploie dans les cas résistant à tout, ou en association avec d'autres thérapeutiques (Cortisone et thérapie conventionnelle).

L'Actinomycine C. ne sera citée que pour mémoire Son action *in vitro* est réelle, mais sa toxicité *in vivo* empêche son utilisation en pathologie humaine.

L'Actinomycine D est moins active que la C. C'est un antimétabolite de l'acide pantothénique.

Les agents cytorégulateurs

Les méthodes dites cytorégulatrices ne font pas appel à des phénomènes toxiques, mais utilisent les propriétés physiologiques des médicaments dans le but de s'opposer à la prolifération de telle ou telle lignée de cellules. Ce ne sont pas des méthodes secondaires ; elles peuvent, à elles seules, permettre d'obtenir des rémissions totales ; leur action est rapide, même durable si l'on maintient les doses d'attaque. Mais il est souvent difficile d'instituer un traitement prolongé avec des doses médicamenteuses fortes. C'est pour cette raison que les méthodes dites cytorégulatrices sont rarement employées isolées, mais le plus souvent associées aux autres moyens thérapeutiques. Elles ont également, en association, une autre qualité : celle d'augmenter notablement la tolérance du malade aux antimétaboliques et aux antimitotiques. Parmi ces méthodes, on compte l'hémothérapie et la corticothérapie.

L'hémothérapie est une des premières méthodes employées efficacement. On pratique actuellement, soit des *exsanguinotransfusions*, soit des *transfusions*. L'exsanguinotransfusion se pratique en retirant cinq litres de sang du malade, tout en perfusant cinq litres et demi de sang isogroupe. C'est une méthode bien tolérée qui donne un résultat assez durable, mais qui nécessite un équipement spécialisé et une grande quantité de donneurs. On lui préfère quelquefois une variante : l'injection, par fractions, de cinq litres et demi de sang isogroupe (en retirant cinq litres de sang du malade), dans un intervalle de temps de 4 à 5 jours.

Les *transfusions* simples, de petit volume, constituent une arme importante, couramment employée au début du traitement dans les formes hémorragiques ou très hypoglobuliques. Employées seules, elles peuvent amener des rémissions complètes et durables ; elles améliorent toujours l'état général du patient. Les multiples transfusions de petit volume étant quelquefois mal tolérées, on aurait intérêt à injecter une quantité de sang importante (500 ml.) deux à trois fois par semaine.

Aussi rapides sont les améliorations obtenues par la **corticothérapie**. Tous les corticoïdes sont utilisables avec efficacité, même l'hormone corticotrope qui agit par le relais des glandes surrénales. Il faut remarquer et souligner la tolérance presque exagérée des leucémiques aux corticoïdes. Les incidents thérapeutiques ne surviennent qu'au bout d'un temps relativement long avec des absorptions très fortes de médicaments. Les premiers produits utilisés étaient l'hormone corticotrope et la Cortisone. Peu à peu ont paru des produits synthétiques mieux tolérés, plus actifs à l'étage cellulaire, moins actifs sur les métabolismes glucoprotéique et minéral. Ce sont la Δ-Cortisone et ses dérivés, puis le groupe des

décadrols, trente fois plus actif sur les phénomènes inflammatoires que la Cortisone sans effet majeur sur le métabolisme sodique et potassique. Ils permettent d'agir, à des doses inférieures, là où la Cortisone et ses autres dérivés n'agissaient plus. Deux tendances se sont succédées dans l'emploi des corticoïdes : dans la première, lorsqu'on ne possédait que des corticoïdes à tolérance moyenne, on avait tendance à prescrire des doses modérées ; à l'heure actuelle, grâce à ces produits mieux tolérés, on emploie une posologie très largement supérieure (cinq fois plus). Il semble, du reste, que le changement de posologie ait pu, dans certains cas, modifier radicalement les réponses thérapeutiques, avec l'apparition d'un phénomène nouveau : la possibilité de rémission totale.

B - LEUR MODE D'ACTION

Nous avons vu que l'armement antileucémique possède, dans l'ensemble, trois moyens d'action anticellulaire : les facteurs toxiques, les facteurs lytiques, les facteurs régulateurs. Chaque produit peut exercer de façon plus ou moins importante un double potentiel destructeur cellulaire. De même, un produit peut bloquer la formation d'acide aminé, mais favoriser, par contre, la formation de purines.

D'une façon générale, l'action destructrice cellulaire agit sur les différents stades de la maturation : soit *au moment de la prophase*, entraînant des perturbations dans la formation des chromosomes nouveaux (poisons radiomimétiques), soit *au moment de la métaphase* en détruisant le fuseau.

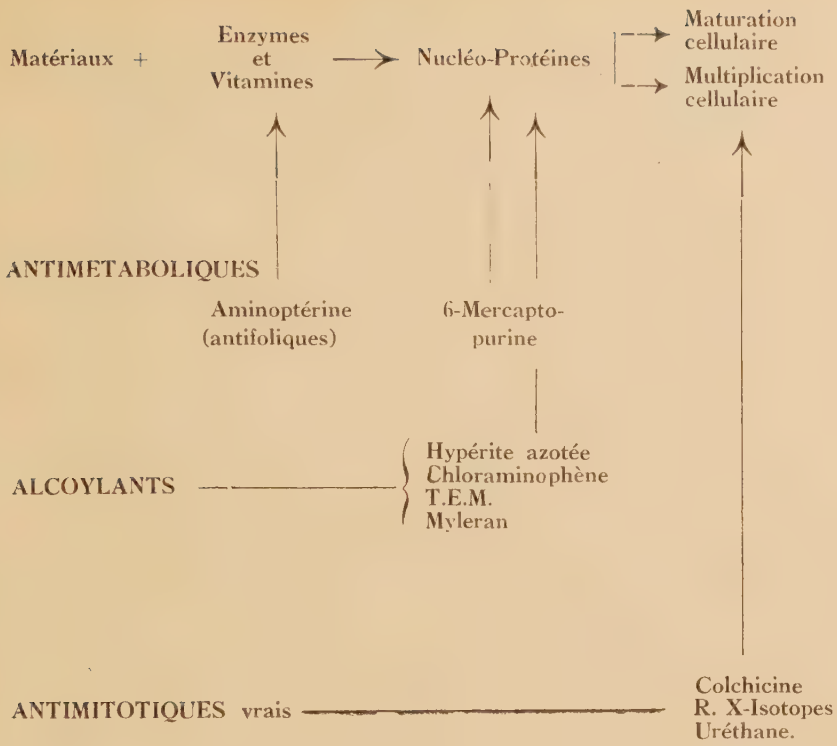
L'action inhibitrice cellulaire agit, par contre, avant les phénomènes de maturation et de multiplication.

Ce mécanisme est représenté schématiquement dans la figure n° 1.

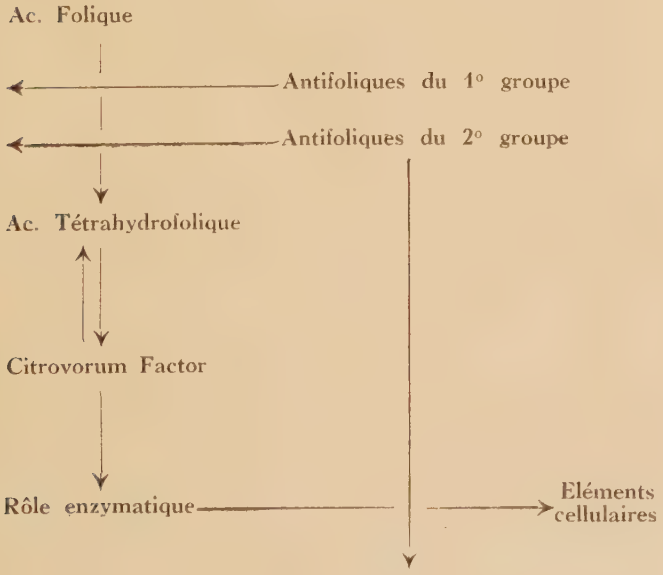
Parmi les antimétaboliques : Le mécanisme d'action des antifoliques est lui-même double : les antifoliques du *premier groupe* inhibent la transformation de l'acide folique en « Citrovorum Factor », mais leur action peut être réversible par administration d'acide folique. Par contre, les antifoliques du *deuxième groupe* bloquent irréversiblement la conversion de l'acide folique en « Citrovorum Factor ».

La figure n° 2 schématise cette dualité de réaction.

La 6-mercaptopurine (Hitching, 1950) agit par son analogie structurale avec l'adénine et l'hypoxanthine qui entrent dans la constitution des leucocytes. Il s'établit une substitution de constituants cellulaires, ce qui bloque de façon irréversible la formation des purines.


Matériaux +
Enzymes et Vitamines
Nucléo-Protéines
Maturation cellulaire
Multiplication cellulaire
ANTIMETABOLIQUES
Aminoptérine (antifoliques)
6-Mercapto-purine
ALCOYLANTS
Hypérite azotée
Chloraminophène
T.E.M.
Myleran
ANTIMITOTIQUES vrais
Colchicine
R. X-Isotopes
Uréthane.

(Fig. 1)


Ac. Folique
Antifoliques du 1° groupe
Antifoliques du 2° groupe
Ac. Tétrahydrofolique
Citrovorum Factor
Rôle enzymatique
Eléments cellulaires

(Fig. 2)

Les agents alcoylants ont la propriété, par phénomène d'alkylation, de se combiner à basse température avec de nombreux constituants cellulaires, notamment les acides nucléiques. Cette faculté est commune à toutes les moutardes à l'azote : le Myleran, par exemple, se fixe à un constituant cellulaire, par alkylation, grâce à son groupe éthane.

Les antimitotiques sont les rayonnements et les substances radiomimétiques. Les rayonnements (Rayons X et substances radioactives) provoquent une lyse cellulaire mise en évidence par les débris cellulaires retrouvés lors des formules et numérations globulaires successives. Les Rayons X agissent à distance ; leur mode d'action est mal connu : soit par diffusion des radiations, soit par apparition de leucotoxines, soit enfin par action lytique des protéines désintégrées. Les substances radioactives, et en particulier le ^{32}P, ont l'avantage d'être charriés par voie sanguine. Le ^{32}P se fixe sur les cellules riches en phosphore et, par conséquent, en pleine activité cellulaire. Cependant, en contre-partie de leur action antitumorale, les radiations empêchent également la maturation cellulaire normale : l'irradiation tue toutes les cellules jeunes à activité métabolique intense, en particulier au moment de la mitose.

Les substances radiomimétiques reproduisant les phénomènes cellulaires des radiations. L'uréthane ajoute à son action toxigène deux autres plus accessoires : l'accélération de la maturation et l'augmentation du pouvoir leucolytique du sérum. La Colchicine et surtout ses dérivés, provoquent un arrêt de la maturation au stade de la métaphase, lors de la formation des fuseaux. Son emploi par voie intraveineuse diminue son pouvoir antimitotique et son action sur la granulopoïèse. Aucune explication n'a été donnée pour cette particularité.

Les substances cytorégulatrices agissent par un mécanisme mal connu. La Cortisone et ses dérivés ont été particulièrement étudiés : physiologiquement, les corticoïdes produisent une lyse du tissu lymphoïde et une chute du nombre des éosinophiles, alors qu'il se produirait sous leur action, une prolifération des granulocytes et des hématies. Cette dissociation dans leur influence sur la lignée myéloïde et lymphoïde est à la base des essais dans les processus prolifératifs de la lignée lymphoïde (lymphosarcome, leucose lymphoïde...) Histologiquement, on constate des phénomènes de lyse cellulaire avec de nombreux débris cytoplasmiques et des noyaux picnotiques au niveau d'une tumeur leucosique traitée par les corticoïdes. D'autre part, il semble exister une diminution de l'activité de reproduction cellulaire (caryokinèses à peu près complètement absentes). Enfin on aurait pu reproduire, *in vitro*, une activité cytolympholytique d'un sérum de sujet traité par la Cortisone (Muller). La raison de l'électivité de l'hormone corti-

coïde sur les organes lymphatiques est à rechercher dans le fait de leur contenu élevé en désoxyribonucléoprotéines (Schreck). Le déterminisme est vraisemblablement métabolique. Pour terminer, il ne semble pas que l'on doive limiter l'action des corticoïdes à cet effet lympholytique ; à très fortes doses, en effet, ils peuvent donner des rémissions, lors de leucoses aiguës de cytologie non spécifique, sans que le mécanisme exact de cette action puisse être connu.

Plus obscur encore est le mode d'action de l'*hémothérapie :* probablement, il existe dans le sérum normal une substance inconnue qui règle l'hématopoïèse et permet la conservation d'un équilibre leucocytaire. C'est ce qui expliquera les longues rémissions obtenues au cours de leucoses traitées par des exsanguinotransfusions ou même par de simples transfusions. Certains travaux s'orientent vers une pathogénie humorale de la leucose (Oliva). Il semble donc, que, tout au moins à titre d'hypothèse, l'on puisse considérer la leucose comme une rupture d'équilibre entre le facteur leucosique et le facteur antileucosique du sang.

LES RESULTATS

A la suite de cet exposé analytique, nous allons relater les différentes méthodes thérapeutiques et leurs résultats, relevés chez les différents auteurs.

LA LEUCEMIE AIGUE

Affection très rapidement fatale jusqu'à ces dernières années, la leucémie aiguë a vu son pronostic immédiat amélioré par l'apparition des antimétaboliques et l'emploi massif de l'hormonothérapie surrénale.

Les antimétaboliques n'agissent qu'au bout de deux à trois semaines ; c'est pourquoi, selon le tableau clinique présenté par le malade (en particulier son état général, son degré de déglobulisation, l'intensité du syndrome hémorragique), il est impossible d'attendre ce délai.

L'hormonothérapie, par contre, de même d'ailleurs que l'hémothérapie, ont l'avantage d'avoir une action immédiate à la fois sur l'état général et sur les troubles sanguins. On a donc tendance, au cours des leucoses aiguës, à instaurer d'emblée un traitement par la Cortisone et les transfusions, auquel on associe immédiatement, ou dans les jours qui suivent, une thérapeutique antimétabolique.

Les *hormones cortico-surrénaliennes* sont représentées soit directement par la Cortisone et ses dérivés, soit indirectement par l'hormone corticotrope. Les doses employées doivent être fortes pour obtenir une action sur les éléments cellulaires (150 à 200 mg. d'ACTH par jour chez l'adulte, 100 mg. chez l'enfant). La Cortisone employée la première, est remplacée par les corticoïdes de synthèse. L'intérêt des produits synthétiques est d'agir plus fort à l'étage cellulaire, moins fort à l'étage métabolique, avec des doses moindres.

La Cortisone est administrée aux doses de 100 mg à 3 g. par jour, les doses fortes étant le plus souvent uniques, ou répétées seulement deux à trois jours. La Δ-Cortisone, ou Prednisone ou Métacortandracine et la Δ-Hydro-cortisone ou Prednisolone ou Métacortandrolone (spécialisées sous les noms de Cortancyl et d'Hydrocortancyl) sont employées aux doses de 300 mg. à 1 g. Les doses très fortes sont, là encore, uniques ou renouvelées deux ou trois fois seulement. Les doses moins élevées sont maintenues pendant le temps nécessaire

pour obtenir une rémission. Celle-ci se traduit par une reprise de l'état général, la remontée des globules rouges, la réapparition des formes blanches normales et avec une diminution très importante et parfois rapide des éléments blastiques, la normalisation du chiffre des plaquettes, sinon la correction du syndrome hémorragique, la sédation des douleurs osseuses. Enfin, comme les localisations ganglionnaires et spléniques, les manifestations neurologiques sont sensibles à l'hormonothérapie. Cette vue optimiste de l'activité des hormones n'est pas unanime. Il semble cependant que les discordances d'opinion des auteurs proviennent de la différence des doses ordonnées. L'action symptomatique de la Cortisone se produit aux environs de 60 mg. L'action antileucosique ne se produit qu'au delà de 200 mg. La remarquable tolérance du sujet leucosique à l'hormone cortico-surrénalienne, de même que les très fortes doses nécessaires pour obtenir une action antileucosique, tendent à faire penser qu'il existe chez ces malades un trouble de l'utilisation de la Cortisone. La durée du traitement n'est pas systématisée. Dans l'ensemble, comme pour les autres produits, il semble que l'on ait intérêt à prolonger l'effet des doses d'attaque par l'administration de doses d'entretien.

Les rémissions obtenues sont bonnes, parfois totales, aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte, plus nombreuses toutefois chez l'enfant. La moyenne de durée des rémissions varie entre deux à neuf mois ; les rechutes ne répondent que dans une très faible proportion à un nouveau traitement hormonal. Soulignons un cas de leucose aiguë ayant évolué avec quatre rémissions, toutes provoquées par de l'ACTH.

Les accidents thérapeutiques sont, dans l'ensemble, peu fréquents et sont semblables à ceux que l'on rencontre au cours de toutes les thérapeutiques cortico-surrénaliennes.

L'hémothérapie, aussi bien l'exsanguinotransfusion que la transfusion simple, représentent une méthode d'attaque des leucoses aiguës. Leur efficacité isolée est discutée ; pour les uns, l'hémothérapie peut entraîner à elle seule des rémissions vraies : ces rémissions peuvent être de très bonne qualité, complètes, durant de 1 à 16 mois ; limitées, durant de 1 à 18 mois. On peut ainsi assister à quatre rémissions qui ne sont cependant pas obtenues de façon constante, ce qui pousse d'autres à considérer l'hémothérapie comme inefficace lors des leucoses aiguës.

La durée de survie est variable. Elle n'est pas supérieure à celle que l'on obtient par les autres méthodes ; on cite pourtant une survie presque égale à quatre ans.

La durée du traitement est, de façon courante, assez brève : le relais thérapeutique est pris, dès que possible, par les antimétabolites.

Les accidents sont représentés surtout par les chocs transfusionnels.

Les antimétabolites connus ne sont pas tous employés en thérapeutique humaine. Seuls sont utilisés quelques antifoliques et quelques antipurines.

Parmi les *antifoliques*, l'Aminoptérine s'emploie à la dose de 0,25 à 1 mg. par jour ; on peut administrer jusqu'à 2 mg. ; l'Améthoptérine, aux doses de 2,5 à 7,5 mg. par jour. Leur administration se fait par voie buccale ou parentérale. Leur action se manifeste au bout de trois semaines. Une dose totale minimale de 15 mg. est nécessaire pour obtenir une rémission.

Deux autres produits présenteraient un intérêt particulier chez l'enfant : l'Anfol A et le Metfol B. Ils seraient de faibles antagonistes de l'acide folique, mais auraient une action particulière sur le médullogramme des enfants atteints de leucémie aiguë. Ils sont employés à la dose de 25 à 50 mg. par jour.

La durée du traitement est variable et n'est pas fixée par l'ensemble des auteurs de façon certaine. Auparavant, on cessait l'absorption médicamenteuse lors de l'apparition des signes toxiques : les uns ne mettant pas en danger la vie du malade (stomatite ulcéreuse, nausée, alopécie), les autres plus graves, entraînant une atteinte de toutes les lignées sanguines (avec la production d'un syndrome hémorragique). La tendance actuelle semble être, au contraire, de prescrire des cures très prolongées avec des doses d'attaque assez fortes à la limite de la toxicité, prolongées par des doses d'entretien faibles et espacées (2 mg. par semaine d'Aminoptérine). En cas d'accident thérapeutique, plutôt que d'administrer de l'acide folique, actuellement, on interrompt l'absorption du produit jusqu'à cessation des troubles, puis on reprend la thérapeutique à des doses plus modérées. Quelques cas sont cités de syndrome hémorragique gravissime, chez l'enfant, amorçant une rémission leucosique durable.

La durée des rémissions est variable. Les rémissions vraies sont assez fréquentes chez l'enfant. Mais contrairement à ce qu'on pensait jusqu'à ces dernières années, il est possible d'obtenir quelques rémissions totales chez l'adulte (en moyenne huit rémissions complètes chez l'enfant, pour trois rémissions complètes chez l'adulte). Ce résultat n'a été atteint que lorsque le traitement dépassait la durée de vingt jours. Il semble intéressant, de même, d'aller un peu au delà des signes toxiques. Le nombre de rémissions chez un même malade est assez petit. Les rémissions complètes chez un enfant peuvent aller jusqu'à deux, alors que chez un adulte, elle reste unique. Toutefois, il peut se produire une ou plusieurs rémissions partielles avant l'issue fatale.

La durée de survie est variable avec chaque individu, étant plutôt en rapport avec un facteur personnel qu'avec le facteur thérapeutique. Pour les auteurs anglo-saxons, le temps de survie total est en moyenne de 16,9 mois (de 7,5 mois à 27 mois) ; pour les auteurs français, il serait plus court : 5 mois.

L'action clinique des antifoliques se fait en deux phases : La première montre l'action sur les cellules leucosiques : le nombre d'éléments en maturation redevient normal, en même temps que se produit une prolifération de la lignée granuleuse. Malheureusement, dans une deuxième phase, apparaît la résistance au médicament. Ce phénomène irréversible n'est pas élucidé.

Dans l'ensemble, il se dégage l'impression d'un double bénéfice grâce à l'emploi des antifoliques : bénéfice pour la durée totale de survie, bénéfice pour le nombre total de rémissions obtenues. Il faut noter leur inefficacité quand on les applique aux poussées terminales des leucoses chroniques.

Parmi les *antipuriques*, la plus employée est la 6-Mercaptopurine. On la prescrit d'emblée ou lorsqu'est apparue la résistance aux antifoliques ou aux corticoïdes. Comme les antifoliques, la 6-Mercaptopurine agit mieux sur les leucoses aiguës de l'enfant que sur celles de l'adulte. On peut obtenir des rémissions cliniques et hématologiques complètes avec normalisation des formules médullaires et sanguines. La durée des rémissions varie de quelques semaines à quelques mois. Le plus souvent, la résistance au médicament apparaît très vite.

Le traitement d'attaque commence avec des doses de 2,5 mg. par kg et par jour (soit 150 mg. pour un adulte de poids moyen. La dose par kg de poids est la même pour l'adulte et pour l'enfant). Après quatre semaines, si aucune amélioration ne se manifeste, on peut passer à la dose de 5 mg. par kg et par jour. Il est parfois nécessaire d'interrompre le traitement lors de l'apparition d'une leucopénie. Le traitement d'entretien entre les poussées ne semble pas devoir être retenu, car il n'évite pas les rechutes. On peut associer avec bénéfice la 6-Mercaptopurine avec les antifoliques et les corticoïdes. Burchenal signale 50 % de survie, pendant 12 mois, avec cette association, contre les survies de 8 à 9 mois obtenues avec les antifoliques et la Cortisone.

Les accidents toxiques sont assez rares : la leucopénie, la thrombopénie et l'anémie imposent la suspension du traitement. La réparation sanguine est assez rapide, les hémorragies sont rares.

Quelle que soit la méthode employée, parmi celles citées plus haut, il apparaît au bout d'un certain nombre de cures, parfois dès la première, une résistance au traitement. De ce fait ont été essayées d'autres thérapeutiques, moins spécifiquement antileucosiques, mais qui ont cependant donné quelques résultats. Nous cite-

rons : Le E 39 s'injecte par voie intraveineuse à la dose de 100 mg. par jour. Les résultats sont partiels et provisoires ; les doses efficaces sont, d'autre part, difficilement supportées.

Chacun de ces agents s'utilise rarement de façon isolée. Au contraire, on tend de plus en plus à les associer entre eux. Les hormones, en dehors de leur rôle trophique, améliorent la tolérance aux antifoliques et accroissent leur potentiel actif. L'hémothérapie pare, de façon rapide et efficace, aux accidents hémorragiques initiaux. Chez l'enfant on associe, soit les corticoïdes et l'aminoptérine, soit les corticoïdes et la 6-Mercaptopurine, soit les corticoïdes, l'aminoptérine et la 6-Mercaptopurine. Vers 1954, J. Bernard traçait ce schéma thérapeutique : association de cortisone et d'aminoptérine dans les formes très évolutives ; la 6-Mercaptopurine dans les formes subaiguës ; pas de traitement pendant les rémissions.

A l'heure actuelle, les auteurs trouvent avantage à prescrire des cures d'entretien. Cette notion paraît devenir une règle générale. On utilise soit la cortisone ou ses dérivés, soit l'aminoptérine, tout en suivant régulièrement la formule médullaire pour prévenir l'action toxique du produit et prévoir une reprise évolutive du processus leucosique, ce qui permet de le traiter dès le stade médullaire. Comme nous l'avons déjà dit, la 6-mercaptopurine ne prolonge pas la durée des rémissions et n'est pas utilisée comme médication d'entretien.

Nous avons groupé dans le tableau I quelques résultats thérapeutiques relevés parmi les publications consultées. L'appréciation des gains et des échecs est variable, évaluée, selon les auteurs, en pourcentage ou en chiffre absolu par rapport au nombre des cas (p. 27-30)

LA LEUCÉMIE MYÉLOIDE CHRONIQUE

La leucose myéloïde chronique n'offrait au thérapeute, jusqu'en 1950, malgré les moyens dont il disposait, qu'une double raison d'échecs. La première était l'inefficacité progressive du traitement au fur et à mesure des rechutes ; la seconde, l'apparition d'une poussée myéloblastique devant laquelle tout effort devenait illusoire. L'apparition des antimétabolites, si elle n'a pas amélioré le pronostic lointain de la maladie, bien que la résistance au traitement soit encore la cause de tous les échecs, et bien que la poussée myéloblastique soit encore, en définitive, fatale, a cependant permis non seulement d'allonger de façon appréciable le temps de survie totale, mais aussi de provoquer une ou même plusieurs rémissions dans la poussée myéloblastique terminale.

Les deux armes actives dont nous disposons sont les rayonnements et le 1-4 diméthane sulfonyloxybutane,

LEUCOSES AIGUES

Période	Auteurs	Médication	Nombre de cas	Résultats
Nov. 1947 à Mars 1951		Aminoptérine	238	54 rémissions complètes 42 rémissions partielles 20 rémissions seulem. cliniques 8 décès par infection après rémission complète 113 résultats nuls
		Améthoptérine	44 19	27 cas satisfaisants 18 cas satisfaisants
		Aminoanphol	13 1	11 cas satisfaisants 0 »
		Aminotéroptérine	29 12	18 cas satisfaisants 11 cas satisfaisants
		Dénoptérine	2	1 cas satisfaisant
		Dichloraminoptérine	4	3 cas satisfaisants
		Ninoptérine	5	5 cas satisfaisants
1947	Meyer	Aminoptérine	5	Rémissions de peu de durée. Rechute.
1948	Farber	»	16	10 améliorations cliniques locales. - 6 échecs.
1949	Stickney	»	21 (enfants) 33 (adultes)	5 rémissions compl. durée plus de 4 mois 3 rém. Durée de plus de 4 mois
	Cooley	»	9 7	Rémissions nulles. 2 rémissions hématologiques
	Mayer	»	43 15 1	4 rémissions Arrêt du traitement avant son action par intolérance Rémission pendant 2 ans

Période	Auteurs	Médication	Nombre de cas	Résultats
	Farber	Aminoptérine		50 % de rémissions, mais nécessité d'un traitement prolongé et de doses d'entretien
	Damesheck	»		36 % de rémissions
1951	Wilson	»	65	11 rémissions complètes (10 lymphoc. ; 1 monoc.) 19 rémissions partielles (10 lymphoc. ; 9 monoc.) 35 résultats nuls.
1950	Damesheck	A. C. T. H. Cortisone	7 enfants 10	5 rémissions 0 rémission
	Pearson	»	30	13 rémissions (4 enf. sur 20, 4 adultes s. 10)
	Farber	A. C. T. H. Cortisone	17 enfants 3 enfants	5 rémissions 1 rémission
1951	Rosenthal	»	15	9 rémissions, le plus souvent incomplètes (1 à 10 semaines)
1952	Farber	Alternativement : A. C. T. H. ou Cortisone et antifoliques	90	60 % de rémissions
	Heinlé		43	27 % de rémissions
	Burchenal		96	32 % de rémissions
	Sacks		21	13 % de rémissions
	Mallarmé	Aminoptérine	19	25 % de cas influencés favorablement.
	André et Dreyfus	Cortisone Cortisone et Aminoptérine	5 L. A. 2 L. A.	5 échecs 2 bons résultats

Période	Auteurs	Médication	Nombre de cas	Résultats
	Bernard et Mathé	Cortisone et Aminoptérine		Durée des rémis. jusqu'à 5 mois Durée moyenne de survie 1 à 17 mois
		Sans traitement		Durée moyenne de survie 1 à 3 mois.
	Minet et Coll.	Cortisone	5	2 échecs 1 rémission clinique 10 jours 1 rémiss. hématologique 8 jours 1 rémission complète 3 semaines
	Farber et Burchenal	A. C. T. H.	23	65 % de rémissions cliniques
		Cortisone	14	45 % de rémis. hématologiques Rarement réponse après rechute
	Burchenal	A.C.T.H. + Cortisone	86 cas : 60 enf., 26 ad.	dont 29 enfants rémis. complète dont 11 adultes rémis. complète
			12 rechutes	4 rémissions
	Pierce	A.C.T.H. + Cortisone	20 enfants	70 % de rémissions ; 50 % de 2e rémis. ; 30 % de 3e rémis. ; 15 % de 4e rémission
1953	Burchenal	Antagoniste de l'acide folique 6 M. P	30 enfants	35 % de rémissions
			85 enfants	47 % de rémissions totales 20 % de rémissions partielles
			49 adultes	14 % de rémissions totales

Période	Auteurs	Médication	Nombre de cas	Résultats
1956	Dubois-Ferrière	6 MP 150 mg. Cortisone 3 g. Transfusion	1	Rémission totale
		6 MP 150 mg. Cortisone 2 g.	Même malade	Deuxième rémission subtotale
		Cortisone, Delta-Cortisone 6 MP Transfusion	1 adulte	Décès par infection mycosique pulmonaire
		Cortisone 300 mg. 6 MP	1 vieillard	Rémission clinique
		Cortisone 2 g. 6 MP 150 mg. Transfusions	1 vieillard	Rémiss. hématologique parfaite
1957	Ramery	Delta-Cortisone Delta-Hydro-Cortisone	18 L. A.	5 rémissions complètes 6 rémissions partielles
	Jean Olmer	Hémothérapie + Antibiotiques + Corticothérapie + Aminoptérine		Rémiss. complète 3 ans 3 mois
	Picard et Horeau	Delta-Cortisone seule	7	4 rémissions sanguines 3 échecs
1958	Jean Olmer	Sans traitement	15	Survie inférieure à 7 mois
		Transf. + Cortisone modérée + Antibiotiq.	39	32 décédés en 4 mois 4 décédés en 6 mois 3 décédés en 10 mois
		Antimétabolites Corticothérapie	46	16 survies de 6 mois à 1 an 5 survies supérieures à 1 an
			8	5 décédés : 3 précocément, 2 après 1 mois de traitem. 3 rémissions : 1 de 3 mois 2 en cours

commercialisé sous les noms de Myleran ou de Misulban. Il est difficile de donner la prépondérance à l'une ou à l'autre des deux méthodes, physique ou chimique. Les uns préfèrent employer d'emblée la radiothérapie et n'utiliser que plus tard la chimiothérapie ; tandis que d'autres préfèrent épuiser les effets de la chimiothérapie avant d'aborder la thérapeutique par les rayonnements.

La *radiothérapie* offre deux moyens : les rayons X et les isotopes radio-actifs.

La rœntgenthérapie est appliquée en irradiations totales ou subtotales et en irradiations locales. L'irradiation totale ou subtotale s'applique aux doses de 10 à 25 r. par séance, au rythme d'une séance tous les 7 à 15 jours. On oppose à cette méthode la nocivité sur toutes les lignées sanguines et les risques qu'elle entraîne de dégénérescence aiguë. On utilise plutôt les applications locales aux doses de 50 à 100 r. par séance sur le champ splénique. On effectue deux à trois séances par semaine, jusqu'à obtenir un nombre de globules blancs d'environ 10.000. Les rémissions obtenues se traduisent par le rétablissement de l'état général, la disparition de la splénomégalie, le retour au pourcentage normal des éléments blancs dans le sang périphérique et l'effacement des anomalies de la formule médullaire. Cette évolution hématologique se poursuit encore après l'arrêt du traitement. C'est pour cela qu'il est nécessaire de suivre les malades pendant quelques semaines après achèvement de la série radiothérapique pour parer éventuellement aux accidents qui pourraient se produire à la période des « basses eaux globulaires ». On peut ainsi obtenir une ou plusieurs rémissions successives, plus ou moins complètes. Leur nombre est fonction du génie évolutif de chaque leucose. En moyenne, on compte jusqu'à quatre rémissions vraies. La durée de chacune est quelquefois longue, pouvant aller jusqu'à deux ans. A la longue, les rechutes seront séparées par des intervalles de plus en plus courts pendant lesquels la splénomégalie persiste de plus en plus importante, la formule sanguine et la formule médullaire de plus en plus perturbées, jusqu'à ce qu'apparaissent enfin les formes blastiques qui précèdent de peu la poussée aiguë terminale.

Les *isotopes radioactifs* utilisés sont le phosphore radioactif (^{32}P) et dans les formes exclusivement cutanées, l'arsenic radioactif (^{75}AS). Le phosphore radioactif possède l'avantage de permettre un traitement ambulatoire. Il trouve son indication, au cours des leucoses myéloïdes chroniques, soit lors d'une première poussée avec rate normale, soit lorsque les lésions sont diffuses. Il existe deux voies d'introduction : buccale ou intraveineuse. Par la voie buccale, le malade ingère une millicurie par 10 kilos de poids corporel. Par la voie intra-veineuse, le malade reçoit une à quatre milli-

curies par injection et par jour. La voie intra-veineuse offre une plus grande efficacité et une plus grande régularité dans l'activité, car il ne se produit aucun gaspillage de médicament. Les différents auteurs préconisent divers schémas thérapeutiques : soit l'introduction de doses faibles (une microcurie intra-veineuse par jour) pendant longtemps, plusieurs mois ; soit l'administration d'une dose massive unique, supérieure à 4 millicuries (cette méthode est indiquée dans les formes avec priapisme) ; soit l'administration de doses fortes intermittentes : de 3 à 4 microcuries par quinzaine, en pratique, au cours des leucoses anciennes primitivement sensibles aux rayons, mais qui, du fait de l'apparition d'une certaine résistance nécessitent un traitement plus long que normalement. D'une façon plus générale, on préfère la méthode des « doses plateau » : 2 à 3 microcuries en injections intra-veineuses espacées de 5 à 6 jours pendant 3 à 12 semaines. Les résultats ainsi obtenus sont à peu près identiques à ceux que l'on obtient par la rœntgenthérapie. Les rémissions vraies sont aussi nombreuses, leur durée est aussi longue, la radio-résistance de la leucose n'apparaît pas avant la troisième ou la quatrième rechute. Les rémissions incomplètes sont en proportions variables ; mais, dans l'ensemble leur durée est assez longue, pouvant atteindre jusqu'à un an et demi (de un mois à un an et demi). En faveur des isotopes radio-actifs, on peut souligner l'avantage d'une meilleure tolérance, la normalisation plus complète de la formule sanguine, bien que la régression de la splénomégalie soit moins marquée qu'elle ne l'est avec les rayons, et surtout l'allongement du temps de survie. Mais en contre-partie de leurs avantages respectifs, ces différentes méthodes radiothérapiques font courir les mêmes risques d'intolérance organique, tels que mal des rayons, aplasie médullaire et ont la même faculté de créer une radio-résistance croisée des cellules leucémiques à l'égard de tous les types de rayonnement. Ce sont enfin des armes à double tranchant, accusées de déclencher la poussée aiguë. D'une façon générale cependant, elles ne trouvent à l'heure actuelle que deux contre-indications absolues : la présence dans le sang périphérique d'éléments blastiques avant le traitement ou leur apparition pendant son application.

Les risques que faisaient courir les irradiations à des sujets en état de santé déjà précaire, la nécessité de l'immobilisation en milieu hospitalier, imposée par de tels traitements, ont fourni, lors de l'apparition du 1,4 dimethane-sulfonyloxybutane des arguments favorables à *la chimiothérapie* d'emblée. En effet, si la supériorité thérapeutique de l'antimétabolite n'est pas encore très évidente, parce que manque le recul suffisant, par contre son électivité d'action sur la lignée myéloïde et sa grande maniabilité permettant des cures ambulatoires

en font actuellement l'arme de choix contre les leucoses myéloïdes chroniques. Un problème plus récent posé par la plupart des auteurs fournirait une indication thérapeutique de plus en sa faveur : c'est le problème de la cure d'entretien. Alors qu'il était impossible de faire une cure très prolongée par les rayons, il devient très possible — sous surveillance hématologique — d'administrer de façon continue le 1,4 diméthane-sulfonyloxybutane. Les doses d'attaque sont de 4 à 6 mg. par jour, par voie buccale. Au début, la durée d'application du médicament ne dépassait pas un mois à un mois et demi. La chute leucocytaire, aux environs de 15 à 20.000, indiquait la limite d'administration de la drogue. A l'heure actuelle, on entreprend le traitement d'attaque à ces doses, puis on le poursuit avec une dose d'entretien de 2 à 4 mg. par semaine. L'action du produit (Myleran) se manifeste au bout de 10 jours. Les rémissions sont de bonne qualité. On peut obtenir successivement plusieurs rémissions complètes et plusieurs rémissions incomplètes. Le symptôme le plus tenace est la splénomégalie, persistante. Galton, en 1955, admettait qu'au bout de trois cures, l'efficacité du produit s'annihilait. Avec le recul plus éloigné que nous possédons actuellement, cela ne semble plus aussi vrai, surtout si l'on se rapporte aux observations où le traitement chimique a été entrepris d'emblée. L'efficacité du produit est d'autant plus grande que l'on est plus près du premier épisode. La deuxième rémission est parfois plus longue que la première. La durée des rémissions est variable et va de trois mois à plus d'un an et demi (en moyenne 9 mois). Il paraît intéressant de citer ici trois cas publiés par les auteurs belges. Sous traitement ininterrompu, ils auraient observé des rémissions totales de 19 mois, 15 mois et 12 mois. La rechute serait survenue chaque fois trois mois après l'interruption du traitement. Le problème reste posé de la nécessité d'une thérapeutique continue.

Les accidents provoqués par la chimiothérapie doivent être évités par la surveillance hématologique et médullaire. L'imprégnation toxique se traduit d'abord par l'hypoplaquettose, plus tardivement par un syndrome hémorragique. Ces accidents sont réversibles alors que la pancytopénie — grave — est peu accessible à un traitement.

La durée totale de survie des malades traités au Misulban seul paraît augmentée par rapport à celle des malades traités par simple irradiation. Surtout le temps de survie devient beaucoup plus considérable lorsque les malades peuvent bénéficier des deux modes de traitement. Une même poussée évolutive qui ne réagit plus ou peu à l'un peut céder totalement à l'autre, la radiorésistance n'entraînant pas de chimiorésistance et inversement. Il semble pourtant qu'une leucose chronique

ayant eu de nombreuses rémissions avec les rayons X ou les isotopes ne réponde plus qu'imparfaitement au 1,4-diméthane-sulfonyloxybutane.

A côté de ces moyens principaux, nous disposons encore de quelques drogues qui, bien que moins actives, permettent de prolonger l'action d'un produit plus efficace ou même parfois d'obtenir une rémission nouvelle après épuisement de l'action des autres thérapeutiques.

La désacétylméthylcolchicine (Démécolcine) est prescrite aux doses d'attaque de 3 à 10 mg. par jour, puis à la dose d'entretien de 5 mg. par jour. La voie d'administration est buccale plutôt que parentérale. Les rémissions sont parfois durables, mais incomplètes.

La *thiocolchicine* est administrée aux doses de 15 à 30 mg. par jour. L'absorption du médicament est interrompue quand le chiffre globulaire est aux environs de la normale. On n'obtient, au maximum, que une ou deux rémissions.

L'*uréthane* est prescrite *per os*, en capsules, aux doses de 6 à 8 g. par jour. On est habituellement obligé d'arrêter très tôt le traitement à cause de l'intolérance digestive. La toxicité vis-à-vis de la moelle osseuse représente aussi un écueil. Dans l'ensemble, on obtient peu de résultats complets et durables.

Le *thio-uracile* a été utilisé aux doses de 200 à 300 mg. par jour, par voie buccale. Le traitement se prolonge une vingtaine de jours. Il permet une rémission hématologique rapide, avec régression de la rate, mais jamais de rémission complète. La résistance apparaît dès le premier traitement.

Avec le *E. 39*, on cite quelques cas où la rémission a duré deux mois, alors que la leucose était résistante à tous autres traitements.

L'*hémothérapie* compte elle aussi à son actif quelques rémissions totales ou subtotales. L'indication se pose principalement au cours des poussées aiguës.

Il faut enfin citer la *6. MP* qui n'entraîne que de brèves rémissions des poussées chroniques, et dont l'indication majeure est la poussée myéloblastique aiguë.

Chacun des agents thérapeutiques étudiés dans ce chapitre peut être prescrit soit isolément, soit en association avec un autre. C'est ainsi qu'on peut alterner ou associer les cures de radiothérapie locale et de Misulban ; qu'on peut alterner ou associer l'uréthane et la radiothérapie ; qu'on peut alterner la désacétylméthylcolchicine et le Myleran ; qu'on peut enfin associer l'hémothérapie à n'importe quel agent anti-métabolite ou anti-mitotique.

L'apparition de la myéloblastose signale, pour une échéance plus ou moins proche, la terminaison funeste de la leucose myéloïde chronique. Si les moyens théra-

peutiques dont nous disposons demeurent encore impuissants, un énorme progrès a été réalisé dans l'attitude à prendre devant une telle éventualité. Tout l'effort vise à en prolonger au maximum la durée et la survie du malade. Un seul anti-métabolite est actif : la 6.MP, aux doses de 2 mg. 5 à 5 mg. par jour et par kilo de poids. Les meilleurs résultats sont obtenus par l'association de la 6.MP et des hormones cortico-surrénales (300 mg. et jusqu'à 2 à 3 g. pour la Cortisone). Parfois, ce n'est qu'à partir de ces doses énormes que l'on peut amorcer et obtenir une rémission complète. Les auteurs suisses relatent le cas d'une poussée aiguë ayant évolué avec quatre rémissions successives (deux complètes et deux incomplètes) et une survie de plus de huit mois.

Pour terminer, il faut souligner l'efficacité certaine, mais peu durable de la désacétylméthylcolchicine sur les éléments myéloblastiques. Elle peut constituer une thérapeutique d'apport à la dose de 6 mg. par jour, pendant deux semaines. La rémission est courte, elle n'atteint pas la formule médullaire.

Dans le tableau N° II on trouvera quelques résultats, parmi ceux publiés au cours d'une dizaine d'années, qui illustreront les données thérapeutiques précédentes (p. 36-38).

LES LEUCÉMIES LYMPHOIDES CHRONIQUES

Très diverses dans leur symptomatologie, les leucémies lymphoïdes chroniques étaient traitées jusqu'à une époque récente de manière systématique et « à la demande » des lésions. La radiothérapie était la meilleure arme thérapeutique, la plus efficace sur les masses ganglionnaires et la seule capable de ramener à un taux à peu près normal le chiffre leucocytaire. On y associait, à titre symptomatique et dans les formes hémorragiques ou à forte déglobulisation, les transfusions sanguines. Ce n'est que vers 1948 que l'on a entrevu le rôle cytorégulateur. L'apparition du ^{32}P a constitué un progrès important, l'isotope étant moins nocif pour l'organisme que les Rayons X et sa diffusion permettant d'atteindre tous les foyers. C'est grâce à lui que l'on a pu entreprendre, dans certaines formes rebelles, les premières cures prolongées. Enfin, l'apparition de l'acide para-amino-phénylbutyrique (ou Chloraminophène) a totalement transformé la conduite du traitement. Il était en effet de règle, en dehors des périodes évolutives, de s'abstenir de tout traitement, plutôt que de faire courir au malade le risque d'une poussée aiguë. La faible toxicité de l'acide para-amino-phénylbutyrique (Chloraminophène ou CB 1348), sa tolérance, mettent encore ici en question l'intérêt d'un traitement continu de la leucose. Le recul est encore insuffisant pour apprécier la justesse de cette opinion, d'autant plus malaisément d'ailleurs, que cette

LEUCOSES MYELOIDES

Année	Auteurs	Médication	Nombre de cas	Résultats
1951	Jean Bernard	Thiooouracile, 20 mg. pendant 22 jours	1	Rémission incomplète
		1 g. absorbé accident.	1	Rémission complète de 5 mois
	Croizat	P 32 en cure d'entret.	2	1 rémission de 8 mois 1 rémission de 14 mois
1952	Jean Bernard	P 32 en cure d'entret.	5	1 rémission incomplète, rechute rapide 2 rémissions cliniques
	Marchal	P 32 I.V. Rayons X P 32 + Uréthane	1	1re rémission 3 mois ; 2e, 6 mois 3e rémission, 2 mois 4e rémission de 2 mois
1953	Croth	Uréthane	24	24 échecs
	Burchenal	6 MP	18	72 % rémissions totales
1954	Mallarmé	P 32	32	14 récents non déjà traités : 9 : 1 rémission 2 : 2 rémissions 1 : 3 rémissions (deux cas non classiques) 18 cas anciens déjà traités : 13 : 1 rémission 3 : 2 rémissions 2 : 3 rémissions
1955	Leonard et Willkinson	Désacéthyl-méthyl-colchicine	8	6 rémissions hématologiques
	Giganti	1-4-Diméthane sulfoxyl oxybutane	9	9 réponses favorables (mais arrêt du traitement au chiffre de 15.000 G. Bl.)

Année	Auteurs	Médication	Nombre de cas	Résultats
	Jean Bernard	»	17 cas « neufs » 35 cas déjà traités	15 bons résultats 17 : 1 cure aux R. X ou autres, 16 bons résultats 18 : plusieurs cures aux R. X : 8 bons résultats 4 rémissions cliniques
1956	Dubois-Ferrière	6 MP 150 mg. Cortis. 300 mg. Transf.	1 (poussées myobl.)	1re rémis. hématologique 2 mois
		6 MP 150 mg. Cortisone 3 g.	même malade	2e rémis. hématologique 2 mois
		Colcemid 6 mg. (p. j. pendant 14 jours) 2 transfusions.	»	Rémis. hématolog. incomplète
		Cortisone 2 g. 6 MP 150 mg. Transfusion.	»	Rémis. hématologique complète
	Kénis	1-4 diméthyl-sulfonyl-oxybutane	22	17 : plus d'une rémis. totale 2 : rémis. incomplètes 3 : sans rémissions.
	Closon	Rayons X Myleran + doses d'entretien	1	Rémission de 7 mois 2e rémis. de 19 mois sous traitement, puis 3 mois sans traitement.
		Rayons X Rayons X Rayons X Myleran pend. 15 mois	1	Rémission de 4 ans 2e rémission de 15 mois 3e rémission de 13 mois 4e rémis. imparfaite qui survit 3 mois après l'arrêt du trait.

Année	Auteurs	Médication	Nombre de cas	Résultats
		Rayons X Rayons X Myleran pendant 10 semaines Myleran pend. un an	1	Rémission de 18 mois 2e rémission de 11 mois 3e rémission de 11 mois après arrêt du traitement 4e rémission complète qui survit 2 mois à l'arrêt du traitem.
		R. X + P 32 Myleran	1	Rémission de 3 mois, troubles toxiques. Décès.
		Rayons X Rayons X Rayons X Myleran pendant 24 semaines	1	Rémission de 6 mois 2e rémission de 7 mois 3e rémission de 1 an 4e rémis. hématologique 9 mois
		Myleran (entretien)	1 (leucose myéloïde subaiguë)	Rémission hématologique
	Vallat	Rayons X Myleran 2 mois Myleran doses faibles	1	Rémis. hématologiq. de 10 mois 2e rémission de 50 jours 3e rémission clinique
		Rayons X Myleran	1	Rémission de 10 mois 2e rémis. hématolog. de 3 mois
		Sans traitement Myleran + transfusions	1	Rémission spontanée de 5 mois Rémission incomplète.
1957	Benmussa	Désacétylméthyl-colchicine	6	6 rémissions incomplètes
1959	Langeron	Rayons X Rayons X Rayons X Rayons X Rayons X Myleran (traitement ambulatoire de 4 mois)	1	1re rémission de 7 ans 2e rémission de 3 ans 3e rémission de 2 ans 4e rémission de 3 ans 5e rémis. incomplète de 2 mois pancytopénie. Survie, 2 mois

forme de leucose a, spontanément, une évolution très lente. Mais il paraît se dégager de l'ensemble des résultats obtenus, que la durée de la rémission obtenue est fonction directe de la durée de la cure.

A chaque forme clinique de la leucose lymphoïde chronique correspond un schéma thérapeutique particulier.

Les *formes aleucémiques* ou *subleucémiques* relèvent de la chimiothérapie par le CB 1348 et du phosphore radioactif.

Les *formes à grosses manifestations tumorales ganglionnaires et spléniques* relèvent plutôt de la rœntgenthérapie locale, associée au CB 1348.

Les *formes classiques*, où les troubles fonctionnels ne sont pas trop importants relèvent du CB 1348 et du phosphore radioactif.

Les *formes avec forte déglobulisation* sont améliorées par les transfusions et la cortisonothérapie. Elles constituent une contre-indication absolue pour les anti-métaboliques, tels que le T.E.M. ou le T.É. phosphoramide.

L'acide para-amino-phénylbutyrique est prescrit aux doses croissantes de 6 mg. à 15 mg. par jour. La durée de la cure varie de 3 à 10 mois, parfois même plus d'un an. Le traitement doit être poursuivi longtemps après le retour des globules blancs à un chiffre normal. Cette règle de conduite est justifiée également dans les formes subleucémiques ou lorsque la leucocytose est normale d'emblée ; on tient compte alors du pourcentage des lymphocytes.

L'action de la drogue se manifeste lentement ; l'abaissement de la leucocytose est progressif, maximal entre le 15e et le 20e jour, Le produit agit sur le volume des ganglions et de la rate lorsque l'hypertrophie n'est pas trop importante. Les rémissions sont de bonne qualité, d'abord complètes, puis de plus en plus incomplètes au fur et à mesure qu'apparaît la chimio-résistance. Il est possible d'obtenir plusieurs rémissions chez un même malade. L'efficacité du produit n'est cependant pas constante. Galton, dans un mémoire de 1955, notait qu'une inefficacité du remède après six semaines d'absorption, indiquait la résistance de l'affection au médicament. Il semble que, plutôt que d'interrompre la cure, on ait intérêt dans de tels cas à augmenter les doses quotidiennes et à en prolonger l'administration. Les accidents de cette thérapeutique sont rares. Ce sont l'hypoplaquettose et l'atteinte totale de l'hématopoïèse médullaire.

La *radiothérapie* par rœntgenthérapie se fait localement sur les aires ganglionnaires et splénique ou par applications locorégionales. Le nombre de champs varie avec le nombre d'aires atteintes. Les doses totales sont

de 200 à 400 r. en moyenne, mais peuvent atteindre 1.000 r. par champ. On applique parfois la télérœntgenthérapie lorsque les localisations sont trop nombreuses. Pour un malade en mauvais état général, un tel traitement est souvent trop agressif. La durée des rémissions peut être longue. La rechute se produit soit sur le territoire déjà irradié, soit au niveau d'autres aires ganglionnaires. Peu à peu se crée un phénomène de radiorésistance, qui peut curieusement être dissocié suivant les zones atteintes. C'est ainsi qu'une zone déjà irradiée devient radiorésistante, alors que d'autres zones, simultanément atteintes, sont encore radiosensibles. Les rémissions sont d'abord totales, puis partielles. Les rayons X sont plus efficaces dans les formes avec adénomégalies localisées massives et très volumineuses que dans les formes généralisées à tous les territoires qui relèvent plutôt du phosphore radioactif ^{32}P.

Le phosphore radioactif représente un moyen d'irradiation plus générale, mieux tolérée, et applicable plus longtemps. Il est administré selon deux méthodes différentes : soit par la méthode des « doses plateau » (comparable à celle qui est appliquée dans les leucoses myéloïdes), applicable aux formes généralisées, radiosensibles, ou, en association avec l'acide para-amino-phénylbutyrique, dans les formes devenues rebelles ; soit par la méthode des doses faibles continues, de 1 à 2 millicuries pendant plusieurs mois, en dehors des périodes évolutives, lorsqu'il persiste une adénomégalie, au titre de thérapeutique d'entretien. La méthode de la grosse dose unique ne donne pas de bons résultats.

Les rémissions sont d'abord totales lorsqu'il s'agit d'un premier traitement, puis elles deviennent partielles. La première peut durer de un mois à deux ans ; la deuxième peut être encore très longue (10 mois). La durée de la rémission paraît dépendre de la durée du traitement. Peu à peu, là encore, s'installe une radiorésistance. Dans l'ensemble, le résultat obtenu par l'emploi de l'isotope est plus grand que celui que l'on obtient par la rœntgenthérapie.

Au décours ou à la fin de l'évolution de la leucose lymphoïde vont apparaître les formes lymphoblastiques dont la multiplication rapide constitue une contre-indication formelle à l'emploi des rayonnements, de la même façon qu'une granulopénie accentuée, qu'une anémie importante ou de l'hypoplaquettose.

Ces troubles sanguins sont également une contre-indication à l'emploi du *triéthylène-mélamine* (T.E.M.). Cet agent alkylant est employé dans les formes avec conservation d'un bon état général, avec formule rouge normale ou subnormale, mais devenues résistantes à tous les autres moyens. Son administration est buccale, le matin à jeûn, deux heures avant toute absorption alimentaire. La dose prescrite est de 2 mg. 5 pendant deux

jours de suite. Cette dose est renouvelée 8 à 10 jours plus tard. Des doses d'entretien seront prescrites tous les quinze jours environ jusqu'à la correction des phénomènes anormaux. L'effet du médicament est étalé et se poursuit encore après l'arrêt de la cure, pendant quinze jours environ. La rémission obtenue est satisfaisante, avec régression des adénopathies et de la splénomégalie. La formule sanguine et la numération globulaire reviennent aux chiffres normaux.

Le nombre des rémissions n'est généralement pas précisé par les auteurs. Cela tient au fait que l'utilisation du T.E.M. est difficile à cause des risques que fait courir son usage à la rénovation sanguine médullaire, et qu'elle n'est que rarement prolongée ou renouvelée. La durée des rémissions peut être de plusieurs mois si l'on administre des doses appropriées à intervalles réguliers.

Il existe aussi un autre dérivé : *la tri-éthylène-phosphoramide* qui peut permettre une régression satisfaisante des adénomégalies et de la splénomégalie. Mais la numération leucocytaire reste aux environs de 20.000 par mm³. La voie d'administration est buccale. On évalue la susceptibilité du malade avec une dose de 25 mg. On prescrit ensuite 2 à 4 doses à deux jours d'intervalle. Une nouvelle série peut suivre après quatre à six semaines d'interruption.

Ces moutardes sont assez toxiques, surtout pour la lignée plaquettaire, et elles peuvent entraîner l'apparition de purpura.

Tous *les cortisoniques* constituent une thérapeutique d'appoint importante au moment des poussées évolutives et lors de l'établissement d'une cure d'entretien.

A l'occasion des poussées évolutives, les cortisoniques sont indiqués dans les formes qui s'accompagnent d'hypoplaquettose, ou, à un degré de plus, de déglobulisation marquée, liée qu'elle soit à une invasion médullaire par les éléments leucosiques, ou à l'existence d'un syndrome hémorragique. Dans de tels cas, l'hormonothérapie est rarement employée isolément, mais plutôt associée à d'autres anti-leucosiques. La cortisone est actuellement remplacée par la Delta-Cortisone, prescrite à des doses de 100 à 300 mg. par jour, ou par des drogues de découverte plus récente tels que les hexadécadrols (9 α fluor-16 α méthyl-delta-hydrocortisone). Ces derniers, étant d'une activité sept fois supérieure à celle de la Delta-Cortisone (ou prednisone), doivent être prescrits à des doses calculées en conséquence, qui vont ici de 15 à 30 mg. par jour. Il ne semble pas que des doses supérieures soient utiles. La correction du syndrome hémorragique est acquise au seuil de 60 mg. de Delta-Cortisone. La durée du traitement est de un à plusieurs mois. Lorsque les hormones sont administrées isolément, les résultats ne sont pas très remarquables quant à la qualité, ni quant à la durée des rémissions. Les effets

les plus constants sont : la régression des adénomégalies, de la splénomégalie et une certaine amélioration de l'état général. La rémission médullaire est inexistante. Les rechutes surviennent dans tous les cas.

En cure d'entretien par contre, l'avantage des cortisoniques semble plus certain. Les doses prescrites sont de l'ordre de 10 à 60 mg. de Delta-Cortisone, de 1 mg. 5 à 8 mg. d'hexadécadrol. Poursuivie pendant très longtemps et régulièrement, cette thérapeutique entraîne des inconvénients certains, portant soit sur le comportement physiologique du cortex surrénal du malade, qu'il faudra « réveiller » de temps à autre par des injections de cortico-stimuline (A.C.T.H.), soit sur l'intégrité des muqueuses digestives (ulcus gastrique ou duodénal, perforation d'ulcus ancien), soit sur le psychisme (excitation hypomaniaque, insomnie), soit sur les métabolismes (rétention sodique, fuite potassique, excès de néoglucogénèse).

Citons enfin les résultats obtenus par le *E. 39*, alors que tous les autres traitements avaient échoué. Son action est inférieure à celle des autres produits, mais des rémissions complètes ont pu se produire. La durée de ces rémissions a parfois été supérieure à quatre mois. La rémission est en général unique. Les accidents sont fréquents (troubles digestifs et intoxication ostéo-médullaire) et apparaissent souvent, avant même qu'une dose suffisante, pour être efficace, ait été administrée.

Les formes terminales aiguës relèvent d'un traitement par les anti-métabolites et les cortisoniques. Leur schéma thérapeutique est celui des leucoses aiguës.

Cet exposé s'achèvera avec le tableau N° III, récapitulant les résultats observés et publiés par différents auteurs (p. 43).

Il est impossible de terminer cette étude des différentes méthodes dont nous disposons contre les leucoses, sans parler des **transfusions de moelle osseuse.** Il est encore trop tôt pour classer ce moyen parmi les autres : les difficultés de réalisation technique, d'une part, sont complexes et nécessitent des opérateurs et un équipement très spécialisés ; d'autre part, les risques à courir que représente ce traitement sont importants et limitent, à l'heure actuelle, leur application. Toutefois de ces méthodes, encore du domaine expérimental, on peut espérer une efficacité supérieure à celle de nos procédés classiques.

Il existe trois modalités de transfusion de moelle osseuse. *La transfusion autologuè :* on prélève de sa substance médullaire à un sujet leucosique en période de rémission et on la lui réinjecte par voie intra-veineuse au moment de la rechute (la conservation du prélèvement est possible à une température de —70 deg.), après irradiation du malade à dose léthale ou subléthale.

LEUCOSES LYMPHOIDES

Période	Auteurs	Médication	Nombre de cas	Résultats
1948	Mayer	Antag. de l'ac. folique	3	3 résultats nuls
1948	Berman	Antag. de l'ac. folique	5	5 résultats nuls
1951	Croizat	32 P	2	2 bons résultats
1952	J. Bernard	Propylthio-ouracile	3	3 mauvais résultats
	André et Dreyfus	Cortisone	4	1 résultat partiel, peu durable 3 résultats nuls
	Minet	A.C.T.H., Cortisone	1	1 mauvais résultat
1954	Mallarmé	P 32	40	19 cas récents : 17 : 1 trait. : 2 décès, 17 vivants ou perdus de vue 2 : 2 trait. 21 cas traités antér. par R. X : 19 : 1 cure 1 : 2 cures 3 : 3 cures 5 déc., 16 viv. ou perd. de v.
1956	J. Bernard	Chloraminophène	28	40 périodes évolutives : 23 amélior. complètes, 14 amélior. partielles 3 échecs
1957	Bariety	Cortisone	1	Survie de 19 mois
	Marchal	Chloraminophène	3	3 résultats imparfaits
		A.C.T.H. ; Cortisone	1 c. de leucose benzol. même cas, rechute	Rémission de 3 ans Rémission de plus de 5 mois
	Mallarmé	P 32	4 cas traités depuis 10 ans.	4 bons résultats
1957	P. Lamy	Chloraminophène	1 cas	Résultat nul
	J. Bernard	E 39	12 périodes évolutives	4 rémissions complètes : 1 sup. à 4 mois, 3 inférieures. 6 rémissions incomplètes : 1 sup. à 4 mois, 2 inf. à 4 m. 2 échecs.

L'avantage de cette méthode est l'absence de réaction immunologique du sujet vis-à-vis de la greffe, mais il persiste le risque majeur de réinjecter des cellules leucosiques. *La transfusion isologue* se fait uniquement aux patients ayant un jumeau univitellin, ce qui, en pratique, est exceptionnel. Les conditions pour procéder à l'injection sont les mêmes que dans le cas précédent. L'avantage de cette méthode est l'apport exclusif de cellules saines. Enfin, la *transfusion homologue* qui pourrait être utilisée dans un double but : sans essai de greffe, afin d'apporter un éventuel facteur antileucémique ; à titre de greffe, après conditionnement du receveur par irradiation à dose léthale, pour supprimer la réaction immunitaire du receveur. La production de cellules myéloïdes par le greffon est le témoin du succès de la greffe. Pendant un temps variable, qui peut aller de 1 à 5 mois, la moelle du receveur se restaure. Il existe une cause d'échec importante dont la pathogénie est inconnue: ce sont des accidents qui se produisent aux environs du 45e jour chez l'homme, caractérisés par de la fièvre, des signes d'infection cutanée, des troubles digestifs (diarrhée et anorexie), une aplasie lymphoïde. L'évolution de ce syndrome (« syndrome secondaire » de J. Bernard et coll.) est le plus souvent mortelle (4 cas sur 6 de J. Bernard, 2 cas sur 3 de J.-M. Gowern et P.-S. Russel). Il peut y avoir guérison après restauration médullaire lorsque la production de cellules par la moelle transfusée cesse. Ces troubles se produiraient seulement chez des sujets leucosiques.

Le bilan, à l'heure actuelle, est provisoire, mais des rémissions totales sont obtenues ; la durée des rémissions semble être relativement longue si l'on se réfère aux deux cas publiés par J. Bernard : l'un est un enfant atteint de leucose aiguë, ayant fait trois rechutes, traitées déjà deux fois par le Purinethol, dont la dernière rémission n'a duré que 26 jours. Une transfusion de moelle osseuse permet d'obtenir une rémission de six mois sans traitement d'entretien. Le deuxième enfant bénéficie d'une rémission complète de cinq mois, alors que le traitement classique n'avait amené qu'une rémission incomplète.

OBSERVATIONS

Observation N° 1. — Leucose aiguë myéloblastique.

Mme Mars... est âgée de 41 ans. L'évolution totale, à partir des premiers signes cliniques se déroulent en trois mois à peine.

Le début apparent date du courant du mois de Novembre 1956. Il se traduit par de l'altération de l'état général et de la fièvre. Survient une guérison apparente, spontanée. Un mois plus tard, éclate un nouvel épisode, « grippal », qui traîne et ne guérit qu'à la fin du mois de Décembre. C'est alors que la malade est affectée d'une fluxion dentaire, avec signes généraux accompagnant les phénomènes locaux. Les antibiotiques sont efficaces localement, mais n'empêchent pas des signes généraux de s'accentuer, l'état général de devenir de plus en plus mauvais, ascension de la fièvre. La malade entre alors dans le service. Nous sommes en Janvier 1957.

A ce moment, l'examen clinique révèle l'existence d'un très mauvais état général, avec de la fièvre, une angine pseudo-membraneuse, des douleurs osseuses, une splénomégalie modérée (la rate est palpable sous le rebord costal), une hépatomégalie copieuse (15 cm. sur la ligne mamelonnaire) et un syndrome hémorragique, clinique et biologique.

A cette symptomatologie typique, le contexte hématologique apporte la confirmation d'un envahissement du sang périphérique par des cellules leucosiques. Le myélogramme montre la disparition totale des éléments normaux, la présence diffuse d'éléments jeunes myéloblastiques (réaction aux peroxydases).

L'évolution est rapidement funeste : malgré le traitement institué qui comportait chaque jour l'administration d'antibiotiques, de Purinéthol (150 mg.), de Cortancyl (20 mg.) et la transfusion de 100 ml. de sang, la malade meurt 10 jours après son admission.

Dates	Traitements	G. R.	G. B.	Eléments blastiques
4-1-57	Purinéthol 150 mg. Cortancyl 20 mg.	3 100 000	140 000	98 %
8-1-57	On associe des	2 950 000	224 000	96 %
9-1-57	transfusions journalières	2 900 000	217 000	99 %
12-1-57		2 600 000	160 000	99 %
15-1-57		2 100 000	60 000	99 %

Observation N° 2. — Leucose aiguë lymphoblastique.

(*Inédite :* Pr Ag. Antoine Raybaud).

L'enfant Serge Mont... est âgé de 4 ans et présente, les premiers jours de Septembre 1957, une perte de l'appétit, de la fatigabilité, qui sont traitées par l'application de rayons ultra-violets. Vers le 15 de ce même mois, se trouvant en Espagne, il est brutalement atteint d'un ictère, apparu en

une nuit, avec fièvre à 40°. Il est examiné par un confrère espagnol qui porte le diagnostic de « leucanémie ». Il constate, en effet, la présence d'une anémie, d'ecchymoses, de ganglions très apparents au cou, à la nuque, aux aines, et d'une rate palpable. L'examen des urines montre la présence d'hématies et d'hémoglobine. L'examen hématologique donne : 2.200.000 G. rouges avec Hb à 60 %, et une valeur globulaire de 1,36, 32.000 G. blancs dont 16 % de neutrophiles, 82 % de lymphocytes et 2 % de monocytes. Il n'est pas fait mention de formes jeunes. L'enfant est traité par deux transfusions sanguines de 150 ml par jour, gamma-globulines et A.C.T.H. (à une dose non précisée).

Nous voyons cet enfant le 25 septembre, toujours porteur de sa grosse rate, de ses ganglions hypertrophiés et de son anémie. La fièvre existe (très irrégulièrement prise). Ce 25 septembre 1957, l'examen hématologique donne : 2.160.000 G. rouges, 8.400 G. blancs dont : 12,5 % de polynucléaires neutrophiles, 1,5 % d'éosinophiles, 2 % de métamyélocytes, 69,5 % de lymphocytes, 9,5 % *de prolymphocytes,* 3 % *de lymphoblastes* et 0,5 % *de plasmocytes.* Plaquettes : 190.000. L'enfant va recevoir pendant un mois (tout le mois d'Octobre) 20 mg. de Cortancyl par jour (notons que l'enfant n'a que 4 ans), et quatre transfusions par semaine de 150 ml de sang (groupe A) chaque fois.

Au bout de ce mois de traitement, la formule donne : 4.340.000 G. rouges, 3.900 G. blancs dont 21 % de polynucléaires neutrophiles, 68 % de lymphocytes, 3 % de lymphocytes jeunes, plasmocytes 1 %. *Il n'y a pas de formes lymphoblastiques.*

L'examen clinique est réconfortant : les ganglions se sont réduits de volume, la rate est à peine percutable.

Durant cette période de rémission, le traitement est intégralement reconduit pour un mois. Au bout de ce laps de temps, on constate que le nombre des G. rouges est retombé à 3.550.000 ; Hb : 70 % ; V.G. : 1 ; que le nombre des G. blancs est de 5.700 dont 25 % de polynucléaires neutrophiles, 8 % de monocytes, 63 % de lymphocytes, 4 % de formes jeunes sans anomalies morphologiques. *Il n'y a pas de lymphoblastes.* La rémission n'a pas duré trois mois.

L'enfant est revu le 7 Janvier 1958, en pleine rechute clinique et hématologique. L'examen sanguin donne 2.990.000 G. rouges dont 250 érythroblastes par mm³ ; 25.250 *globules blancs* dont 8 % de polynucléaires neutrophiles, 3 % de monocytes, 47 % de lymphocytes adultes, 6 % *de lymphocytes jeunes* et 35 % *de lymphoblastes.* Le traitement consiste à reprendre les transfusions sanguines (150 ml tous les deux jours) qui avaient été interrompues en Décembre, à continuer le Cortancyl à la dose de 20 mg. par jour. Il y est ajouté, sans notre avis, à l'hôpital de la ville où habite cette famille, l'application de 15 séances de radiothérapie sur les ganglions.

Le malade s'améliore, tout au moins cliniquement, et même il corrige presque entièrement son anémie. Le 11 Février 1958, l'examen hématologique, en effet, montre que le nombre des globules rouges est passé à 4.450.000. Le nombre des globules blancs est passé à 9.600, ce qui n'est pas excessif à cet âge, mais avec les pourcentages suivants de leurs éléments : 8 % de polynucléaires neutrophiles, 32 % de lymphocytes et 60 % *de leucoblastes,* de type lymphoblastique. *Le nombre des plaquettes sanguines est de* 18.000. Le

16 Février (quatre jours plus tard !) survient un gonflement subit et considérable de tous les ganglions cervicaux (cou proconsulaire) et les téguments se marbrent d'hématomes, palpébraux, abdominaux, jambiers. Tous les territoires ganglionnaires sont en réalité en hyperplasie, la rate, qui mesure 13 cm., plonge dans le flanc gauche. Dans la bouche apparaissent de nombreuses érosions hémorragiques. On institue aussitôt un traitement fait de transfusions sanguines, de coagulants et d'antibiotiques, auxquels on ajoute, sans conviction, 50 mg. par jour de Purinéthol. La veille du décès, le sang ne contient plus que 962.000 G. rouges par mm³. L'enfant meurt, exsangue, après une série d'hématémèses, le 22 février 1958.

Observation N° 3. — **Leucose aiguë.**
(*Inédite :* Pr Ag. Antoine Raybaud).

M. Franc... Guy est un navigateur de 24 ans. Le début de sa maladie remonte au 29 août 1958. Il constate l'apparition d'une tuméfaction au niveau de la joue droite. Trois jours plus tard il constate le même phénomène au niveau de la joue gauche, en même temps que la fièvre s'allume. Il arrive à Marseille le 7e jour de la maladie, et il est adressé au service des maladies infectieuses avec le diagnostic d'oreillons. Il a alors 39°9 de fièvre. De fait, il présente une augmentation notable bilatérale des parotides, mais n'accuse aucun autre phénomène en faveur de ce diagnostic, que le contexte clinique ne confirme pas, et il n'y a aucun contage décelable. Il est sans antécédent à retenir. Par contre, il frappe par son teint blafard, par son adynamie et par sa maigreur. L'examen somatique ne met en valeur qu'un paquet ganglionnaire, de volume modéré, constitué de ganglions mobiles, au niveau des deux aines, et un varicocèle gauche. La T. A. est à 13-8, l'azotémie à 0 g. 60. Six jours plus tard, l'intumescence parotidienne n'a pas diminué, il apparaît une splénomégalie percutable et palpable de 14 cm., et l'on obtient à l'examen hématologique de routine les chiffres suivants : 2.860.000 G. rouges, 5.600 G. blancs, dont 77 % de polynucléaires neutrophiles, 1 % d'éosinophiles, 2 % de monocytes, 20 % de lymphocytes. La vitesse de sédimentation est à 24 mm., 64 mm., l'amylasémie de 32 unités. Un cliché pulmonaire montre une image en cheminée paramédiastinale bilatérale, telle qu'on le voit parfois dans les adénopathies hodgkiniennes. Le malade reçoit trois transfusions de sang (500 ml, puis deux fois 250 ml) et 40 mg. par jour de Cortancyl.

L'influence de ce traitement apparaît très vite sur la fièvre qui, oscillant entre 39 et 40 avant le traitement, tombe aux environs de 37°5 dès la prise de Cortancyl. Il est sans effet sur l'intumescence parotidienne bilatérale, ni sur les ganglions, ni sur la rate.

La certitude d'une hémopathie grave (Maladie d'Hodgkin ?), confirmée par la négativité de la réaction de déviation du complément pour les oreillons, nous incite à faire passer ce malade dans le service du Professeur Jean Olmer, d'où le Docteur Mongin, médecin des hôpitaux, ne tardait pas à nous adresser le mot suivant : « ...Ce jeune malade présentait une leucose aiguë dont l'évidence n'a été fournie qu'à la ponction de moelle et à la ponction ganglionnaire, car son sang ne contenait qu'un faible pourcentage de cellules immatures.

« Il s'agissait d'une forme particulièrement évolutive ; traité par la Cortisone comme il l'avait été à la Calade, il a paru s'améliorer passagèrement, mais est décédé rapidement le 24 Septembre, après un bref épisode confusionnel... ».

Observation N° 4. — **Leucose lymphoïde subaiguë.**

Le petit Chab... est un enfant de 9 ans. Le début de ses troubles remonte en Juillet 1956, caractérisé par une tendance hémorragique, avec hématomes sous-cutanés faciles au moindre traumatisme. Ce syndrome hémorragique s'extériorise et s'aggrave en Octobre 1956, au moment de la chute d'une dent de lait. A la même période sont apparus des vomissements et des douleurs osseuses, ensemble pathologique qui motive l'entrée dans le service.

L'examen d'entrée révèle un syndrome anémique, un syndrome hémorragique, cliniques et biologiques, accompagnés de troubles psychiques et pyramidaux, d'une hypertrophie de la rate importante (rate palpable à quatre travers de doigts au-dessous du rebord costal), d'une hypertrophie modérée du foie, d'une polymicroadénopathie et d'un gonflement modéré de la parotide droite.

La formule et la numération sanguines et la formule médullaire confirment le diagnostic d'hyperplasie lymphoïde avec quelques formes jeunes de la série lymphoïde dans le sang circulant.

Le traitement institué comporte du Cortancyl (20 mg. par jour) et des transfusions sanguines de 80 cm^3 tous les deux jours. Le chiffre leucocytaire revient vers la normale dans les jours qui suivent, mais la proportion de lymphocytes reste importante, et surtout persiste dans le sang périphérique un pourcentage élevé de formes jeunes, en particulier blastiques. On note également une diminution du volume de la rate et des ganglions, ainsi qu'une amélioration du syndrome neurologique.

La rémission apparente est de courte durée (20 jours environ) : remontée rapide et brutale des éléments blancs. L'association d'hémothérapie, d'antibiotiques, de Cortancyl à doses plus fortes (60 mg. par jour) et de Purinéthol (2 mg. par jour) amène une nouvelle rémission avec un retour vers la normale du chiffre de globules blancs, une diminution des formes jeunes blastiques en particulier, une réduction du trop fort pourcentage de lymphocytes. L'administration du Purinéthol n'est poursuivie qu'une dizaine de jours. On prolonge la cure quinze jours encore par du Cortancyl et des transfusions.

L'enfant sort du service au cours de sa rémission clinique : en effet, le myélogramme était toujours le siège d'une hyperplasie lymphoïde.

Une dernière rechute survient, un mois et demi après, se caractérisant non seulement par une hypertrophie ganglionnaire de la chaîne latérale gauche du cou, une hypertrophie très importante du foie et de la rate qui descend jusqu'à l'ombilic, mais aussi par une hyperplasie de l'amygdale gauche dont la biopsie montre la participation au processus lymphoïde du cercle de Waldeyer. La formule et la numération sanguines montrent un chiffre de globules blancs supérieur à 400.000, une réapparition des formes blastiques. Le Purinéthol est prescrit à nouveau, associé au Cortancyl et aux transfusions. Malgré ce, les ganglions et l'amygdale

Dates	Traitements	G. R.	G. B.	% L. mûrs	% L. Blastes	% L. non mûrs
18-10-56	Transfusions — Cortancyl 20 mg.	1 000 000	170 000	95 %	5 %	
24-10-56	»	1 100 000	50 000	91 %	5 %	
30-10-56	»	2 000 000	4 000	90 %	2 %	
6-11-56	»	3 000 000	4 000	56 %	5 %	
13-11-56	Purinéthol 50 mg. — Cortancyl 10 mg.	4 000 000	30 000	65 %	10 %	
16-11-56	Cortancyl 60 mg.	4 450 000	83 000	70 %	11 %	
19-11-56	»	4 500 000	4 000	78 %	1 %	
25-11-56	Arrêt du Purinéthol	4 000 000	6 000	75 %	1 %	
1-12-56	Cortancyl 10 mg. — Transfusions	4 450 000	2 500	66 %		
7-12-56	Pas de traitement	4 000 000	45 000	7 %		
14-12-56	»	3 850 000	9 000	25 %		
24-12-56	»	3 950 000	7 500	39 %		
3- 1-57	»	3 950 000	5 000	42,5 %		
10- 1-57	»	3 930 000	9 000	50 %		
18- 1-57	»	4 000 000	23 000	52 %		
26- 1-57	»	3 000 000	430 000	98 %	9 %	
31- 1-57	Cortancyl 15 mg. — Purinéthol 50 mg. Transfusions	3 500 000	60 000	80 %	2 %	
4- 2-57	Rayons X Rate	3 000 000	2 500	19 %	2 %	
7- 2-57	Arrêt du Purinéthol	3 000 000	25 000	99 %	3 %	
10- 2-57	Arrêt de la Radiothérapie splénique, R. X cou et amygdale gauche	3 100 000	175 000	2 %	95 %	
16- 2-57	+ Purinéthol 50 mg., Cortancyl 15 mg.	2 050 000	2 500	31 %	60 %	
19- 2-57	Reprise de R. X/Rate ; transfusions	2 500 000	2 000	20 %	45 %	
22- 2-57		2 600 000	9 000	15 %	70 %	
26- 2-57	Arrêt de toute radiothérapie	2 050 000	90 000	78 %	21 %	
1- 3-57	Arrêt du Purinéthol, Cortancyl 25 mg.	1 550 000	69 000	7 %	11 %	80 %
6- 3-57	»					
13- 3-57	Reprise du Purinéthol, Cortancyl, R. X/amygdale					
16- 3-57	»					

gauches continuent à augmenter de volume, la splénomégalie reste stationnaire. Tous les éléments hyperplasiés sont alors irradiés. Le résultat immédiat est une chute rapide et spectaculaire du taux de leucocytes (de 380.000 à 3.600), mais ce gain apparent se solde par la persistance d'une anomalie des pourcentages de polynucléaires neutrophiles et de lymphocytes, suivie d'une remontée en flèche secondaire du taux des leucocytes avec une diminution progressive des lymphocytes au bénéfice des lymphoblastes. La ponction médullaire montre un envahissement leucoblastique avec de nombreuses mitoses. La poussée aiguë se poursuit, restant alors en dehors de toute ressource thérapeutique, et le décès survient au bout d'un mois.

Observation N° 5. — **Leucose subaiguë myélocytaire.**

Madame Mart... est âgée de 58 ans. Le début de la maladie remonte au mois de février 1958 par une phlébite à rechutes, sans foyer d'origine apparent. Un mois plus tard, la malade se présente à l'examen, anémique, porteuse d'une splénomégalie percutable et palpable sous le rebord costal, d'une hépatomégalie qui déborde de trois doigts le rebord des fausses côtes et d'adénopathies axillaires et inguinales bilatérales.

Un premier examen hématologique pratiqué à ce moment montre dans le sang circulant une leucocytose importante (112.000 Gl. bl.) avec une forte lymphocytose (73 %), et quelques formes cellulaires jeunes de type myéloïde. Le frottis médullaire montre une moelle osseuse envahie par des celluls immatures présentant, pour la plupart, des anomalies nucléaires qui font penser à un processus aigu.

Le traitement institué comporte des transfusions sanguines (125 ml tous les deux jours) et 30 mg. par jour de Cortancyl..

Rapidement le taux de la lymphocytose baisse, tandis que le pourcentage des myélocytes circulants s'élève. On institue alors un traitement comportant d'abord une série de 7 transfusions sanguines, suivies d'une cure de Myleran (6 mg. par jour) associé aux corticoïdes.

Le résultat hématologique est favorable. Au bout de 10 jours, le taux des myélocytes baisse, tandis que celui des granulocytes neutrophiles augmente. Brutalement, deux semaines après l'instauration de ce traitement, s'installe un syndrome abdominal aigu, avec épisode pseudo-occlusif, pour lequel on envisage une intervention chirurgicale, rendue inutile par la disparition spontanée de ce syndrome abdominal. Seul est poursuivi le Cortancyl à la dose de 30 mg. par jour.

Une rémission s'ébauche avec disparition progressive (qui sera définitive) des myélocytes circulants. Mais l'anémie persiste, accompagnée de leucopénie, granulopénie et lymphocytose modérée. On reprend l'hémothérapie (3 injections par semaine de 250 ml, 8 transfusions au total). La dose de Cortancyl est progressivement abaissée à 20, puis 15, puis 10 mg. Bien que la leucopénie reste importante, l'anémie se répare lentement, le taux des polynucléaires neutrophiles augmente et remonte vers la normale. Brutalement, la malade est frappée d'une hémiplégie, à la suite de laquelle le décès survient, en 10 jours.

Dates	Traitements	G. R.	G. B.	% L. mûrs	% Myélocytes	% P.N.	Plaquettes
28- 2-58	Cortancyl 30 mg. ; transfusions	940 000	112 000	73 %	58 %	11 %	
12- 3-58	Arrêt des transfusions. Myleran 6 mg. par jour	1 340 000	106 000	2 %	60 %	18 %	
29- 3-58	Cortancyl 30 mg. - Arrêt du Myleran	2 060 000	98 200	3 %	4 %	40 %	
24- 4-58		2 800 000	6 200	40 %		18 %	120 000
14- 5-58		3 000 000	4 000	47 %		42 %	94 000
30- 5-58	Cortancyl 30 mg. ; transfusions	3 200 000	2 800	54 %		42 %	118 000
13- 6-58	Transfusions ; Cortancyl 20 mg.	3 840 000	3 200	60 %		30 %	120 000
25- 6-58	Arrêt des transfusions (8), Cortancyl 10 mg.	3 500 000	2 400	42 %		52 %	
11- 7-58		4 060 000	2 200	52 %		42 %	
21- 7-58		4 000 000	2 600	57 %		40 %	140 000

Dates	Traitements	G. R.	G. B.	% P. N.	% L.	Eléments myélocytiques	Eléments lymph. non mûre	Eléments blastiques
10- 3-58		4 020 000	6 600	57 %	19 %			2 %
27- 3-58	Cortancyl 20 mg. par jour	3 850 000	6 250	51 %	47 %	1 %		
19- 4-58	Purinéthol 150 mg., Cortancyl 20 mg.	3 430 000	5 000	32 %	64 %			
20- 5-58	Arrêt du Purinéthol, on continue Cortancyl 20 mg.	3 500 000	3 000	30 %	68 %			
4- 6-58	»	3 500 000	4 750	48 %	47 %	1 %	1 %	
28- 6-58	»	3 850 000	6 000	38 %	19 %		12 %	27 %
25- 7-58	»	3 240 000	4 250	26 %	71 %		2 %	
12- 8-58	»	2 770 000	3 000	24 %	61 %	3 %		10 %
29- 8-58	»	2 040 000	4 000	27 %	64 %		4 %	2 %
15- 9-58	»	1 780 000	5 000	55 %	43 %		2 %	
9-10-58	»	2 500 000	4 000	45 %	32 %	6 %		13 %
15-10-58	Cortancyl 40 mg. ; transfusions, Purinéthol 150 mg.	1 600 000	2 000	47 %	27 %		12 %	
21-10-58	»	2 020 000	18 000	65 %	17 %	8 %		

Observation N° 6. — **Leucose subaiguë à prédominance myéloblastique.**

Il s'agit d'une malade, Madame Fran..., âgée de 47 ans, en traitement depuis huit ans pour une tuberculose bilatérale excavée. Une brusque aggravation de son état général, que n'explique pas l'évolution pulmonaire, amène à découvrir un état leucosique aigu. L'examen hématologique montre la présence de myéloblastes ; le frottis médullaire comporte un pourcentage élevé d'hémohistioblastes et d'hémocytoblastes atypiques. L'examen ne révèle aucune localisation au niveau des aires ganglionnaires. Il n'existe pas de syndrome hémorragipare.

Le traitement institué à Lyon, où se trouve la malade, comporte du Cortancyl (à des doses non précisées), et cinq transfusions sanguines, dont le volume n'est pas connu.

Elle obtient ainsi en trois mois une rémission clinique et hématologique. Il n'y a pas cependant de rémission médullaire. On institue alors une cure d'entretien avec 20 mg. de Cortancyl par jour. Suivie hors d'un milieu hospitalier, on décèle une lymphocytose progressivement croissante, qui fait décider un traitement par le Purinéthol (150 mg. par jour pendant un mois), associé au Cortancyl. Il n'existe toujours pas de splénomégalie, ni d'hépatomégalie. L'administration de l'antimitotique n'entraîne pas de réduction du pourcentage des lymphocytes ; mais, par contre, son interruption est suivie d'une nouvelle poussée périphérique de cellules très jeunes, blastiques, qui semblent avoir appartenu à la série lymphoïde. La neutropénie et la lymphocytose restent modérées.

Cet état de choses persiste quatre mois et demi. Une brusque aggravation motive alors son admission dans le service du Professeur Mattei. en Octobre 1958. L'examen montre alors une splénomégalie (percutable) et un syndrome hémorragique cutané, marqué par des ecchymoses. L'examen hématologique met en évidence de multiples anomalies : anémie profonde, leucopénie, pourcentage élevé de cellules jeunes cytiques et blastiques appartenant tant à la série lymphoïde qu'à la série myéloïde. Le myélogramme est, lui aussi, le tableau d'une prolifération exubérante des deux lignées leucocytaires, où prédomine légèrement la lignée myéloblastique (28 % de myéloblastes atypiques sur 48 % d'éléments leucoblastiques) et la disparition complète des éléments érythrocytaires.

La corticothérapie est poursuivie à la dose quotidienne de 40 mg. de Cortancyl, à laquelle on ajoute des transfusions sanguines de 250 ml chaque fois, puis du Purinéthol (150 mg. par jour).

Malgré ce, la malade meurt après 12 jours d'hospitalisation (tabl. p. 52).

Observation N° 7. — **Leucose myéloïde chronique.**

Madame Hato... est une malade âgée de 49 ans. L'histoire de sa maladie commence avec une tuberculose pulmonaire et laryngée au cours de laquelle on découvre une splénomégalie palpable débordant le rebord costal de trois travers de doigts, ainsi qu'une petite adénopathie inguinale droite. Une formule et une numération pratiquée en révèlent la nature leucosique, confirmée ensuite par les formules et numérations en série.

Dates	Traitements	G. R.	G. B.	% P.N.	Eléments cytiques	Eléments blastiques	Plaquettes
13-12-56	Cortancyl 30 mg. + Myleran 6 mg.	4 000 000	38 000	59 %	36 %	1 %	
27-12-56	»	4 760 000	68 000	64 %	32 %	1 %	
6- 1-57	Cortancyl 20 mg. ; Myleran	4 000 000	42 000	86 %	18 %		
15- 1-57	+ 1 transf. de Plaquettes	4 000 000	29 800	65 %	31 %		75 000
28- 1-57	Arrêt du Myleran	4 180 000	9 800	85 %	5 %		400 000
5- 2-57	Arrêt du Cortancyl	4 120 000	5 200	81 %	5 %		
28- 2-57		3 680 000	2 600	60 %	5 %		62 000
11- 3-57		4 080 000	7 400	60 %	10 %		117 000
5- 4-57		3 450 000	5 000	76 %			

On institue, d'emblée, la chimiothérapie antileucosique (Myleran, 6 mg. par jour et Cortancyl 30, puis 20 mg. par jour). Le taux bas des plaquettes sanguines a nécessité une transfusion d'extraits plaquettaires bien supportée.

L'évolution sanguine périphérique est favorable : normalisation des chiffres globulaires au bout d'un mois de traitement. La splénomégalie régresse de façon notable, mais incomplète ; elle demeure percutable sur un travers de main.

Un mois après l'arrêt du traitement antimitotique se produit une thrombose veineuse superficielle (saphène interne gauche) sans qu'il se produise de rechute sanguine.

La malade sort volontairement du service avec un état sanguin satisfaisant ; elle ne s'est plus fait suivre dans le service, mais semblait bien se porter un an après sa sortie.

Observation N° 8. — **Leucose myéloïde chronique.**

Madame Bous... est âgée de 49 ans à son entrée dans le service. Le début de l'histoire clinique remonte au mois de Juillet 1952 par une phlébite de la jambe droite traitée, selon les règles, par les anticoagulants. Un an plus tard, une nouvelle phlébite du membre inférieur droit se complique cette fois d'embolies pulmonaires nécessitant un traitement anticoagulant de 8 mois. Peu à peu se constitue un tableau fait d'anémie et d'asthénie. En quelques mois, l'asthénie s'aggrave et amène la malade à consulter un médecin en Juillet 1954. On découvre alors que cette malade, fébrile, a une rate volumineuse et un syndrome hémorragique. On prescrit 4 transfusions sanguines et 8 séances de radiothérapie sur la rate. Au bout de 5 mois, la rate est toujours hypertrophiée, l'anémie toujours très importante (1.200.000 Gl. rouges). On pratique une splénectomie. La rate pesait 2 kg. Le résultat immédiat est favorable : l'anémie disparaît, l'asthénie, le syndrome hémorragique s'effacent.

Neuf mois plus tard (Septembre 1955), reparaît l'asthénie, accompagnée maintenant de dyspnée d'effort et d'hépatomégalie. Le foie déborde le rebord costal de 10 cm. La malade entre alors dans le service du Professeur Mattei. L'examen hématologique ne montre pas de diminution du nombre des globules rouges, mais la leucocytose est élevée (36.600 Gl. bl.) avec neutropénie relative et pourcentage élevé de formes jeunes cytiques de la lignée myéloïde (53 %) ; le nombre des plaquettes est bas.

La malade est traitée par 10 mg. de Myleran par jour. Ce traitement entraîne une nette amélioration de la formule blanche et l'accroissement du nombre des plaquettes. Les doses quotidiennes d'antimitotique seront progressivement réduites à 6, puis à 4, puis à 1 mg. Le chiffre leucocytaire baisse rapidement et de façon importante, aboutissant même à la neutropénie, avec persistance d'une myélocytose modérée.

Brusquement, se produit une baisse du taux plaquettaire, suivie de près par l'éclosion d'un syndrome hémorragique avec purpura et gingivorragie. Le myélogramme révèle une insuffisance médullaire sévère portant sur toute la lignée myéloïde. L'origine toxique de cette myélophtisie paraissant certaine, on cesse l'administration du Myleran. On prescrit l'hémothérapie (transfusions répétées de 250 ml) et le Cortancyl (30 mg. par jour).

En deux mois se répare l'anémie provoquée par cette

Dates	Traitements	G. R.	G. B.	% P.N.	Myélocytes	Blastes	Plaquettes
22- 9-55		4 100 000	36 600	38 %	58 %		150 000
13-10-55	Myleran 20 mg. par jour	3 100 000	92 000	44 %	48 %		120 000
18-10-55	Myleran 12 mg. par jour						
7-11-55		3 240 000	13 000	52 %	6 %		260 000
16-11-55	Myleran 8 mg. par jour						
28-11-55	Myleran 1 mg. par jour	3 000 000	5 800	9 %	7 %		70 000
3-12-55	Arrêt du Myleran						
14-12-55	Transfusion ; Cortancyl 30 mg.	1 480 000	6 800	23 %	6 %		86 000
30-12-55	»	2 080 000	2 400	28 %	1 %		28 000
21- 1-56	Transfusion ; Cortancyl 20 mg.	3 100 000	9 200	52 %			70 000
20- 2-56	Arrêt des transfusions et du Cortancyl	4 100 000	16 000	51 %	17 %		140 000
16- 3-56	»	3 900 000	40 000	51 %	37 %		
5- 4-56	»	3 220 000	43 000	67 %	21 %		
17- 4-56	Myleran 6 mg. par jour	2 800 000	16 600	57 %	21 %		80 000
9- 5-56	»	3 800 000	36 200	41 %	43 %		170 000
1- 6-56	» + Cortancyl 10 mg.	2 840 000	37 600	32 %	51 %		142 000
21- 6-56		3 840 000	50 800	23 %	60 %		198 000
5- 7-56	Cortancyl 20 mg.	3 440 000	36 000	41 %	54 %		138 000
8- 8-56	»	4 100 000	40 000	48 %	39 %		120 000
29- 8-56	Cortancyl 1 40						

3-10-56	»	3 580 000	80 000	50 %	50 %		120 000
12-10-56	» + Myleran 6 mg.	3 900 000	44 000	48 %	32 %	4 %	130 000
31-10-56		3 820 000	30 000	61 %	26 %		140 000
15-11-56	Arrêt du Cortancyl ; Myleran 8 mg.	3 600 000	24 000	57 %	29 %		95 000
28-11-56	Arrêt du Myleran	3 700 000	46 000	52 %	31 %	7 %	90 000
27-12-56	Cortancyl 15 mg.	3 300 000	59 800	45 %	34 %		83 000
25- 1-57	Arrêt du Cortancyl	3 000 000	68 000	28 %	54 %		69 000
20- 2-57	Cortancyl 5 mg.						
1- 3-57	Cortancyl 5 mg. + Myleran 6 mg.	3 300 000	122 000	31 %	50 %		160 000
19- 3-57	Cortancyl 10 mg. + Myleran 8 mg.	3 850 000	42 000	17 %	58 %		125 000
19- 4-57	Cortancyl 10 mg. + Myleran 6 mg.	3 000 000	86 000	13 %	57 %	3 %	140 000
13- 5-57	»	3 300 000	26 500	11 %	71 %		125 000
12- 6-57	»	2 400 000	10 000	35 %	53 %		
9- 7-57	Cortancyl 10 mg. + Myleran 4 mg.	2 750 000	21 600	50 %	27 %		
25- 7-57		2 720 000	20 400	46 %	36 %		144 000
20- 8-57	Cortancyl 5 mg. + Myleran 4 mg.	2 880 000	28 600	66 %	24 %		82 000
4- 9-57		2 740 000	76 000	59 %	22 %		
27- 9-57	Hydrocortancyl 20 mg. ; Myleran 6 mg.	2 400 000	21 000	46 %	32 %		
20-10-57	Hydrocortancyl 25 mg. ; Myleran 4 mg.	2 400 000	7 600	31 %	64 %		
8-11-57		2 200 000	7 800	36 %	60 %		
20-11-57	Hydrocortancyl 20 mg. ; Myleran 2 mg.						

hémorragie, le nombre des plaquettes redevient à peu près normal et les granulocytes neutrophiles retrouvent leur taux normal.

La malade quitte le service au mois de Février 1956. Le Cortancyl est interrompu 17 jours après sa sortie.

La rémission sanguine ne dure que deux semaines. Progressivement, le nombre des globules blancs augmente et les formes myélocytiques reparaissent dans le sang circulant. La malade reste sans traitement durant un mois, mais un nouvel épisode hémorragique nécessite de nouveau son hospitalisation. La chimiothérapie (Myleran : 6 mg. par jour), ultérieurement associée à la corticothérapie (10 mg., puis 15 mg. par jour de Cortancyl) entraîne une rémission clinique. En Juillet 1956, après deux mois et demi de séjour, la malade quitte le service.

Durant un an, sont associées ou alternées les cures de Myleran et de Cortancyl. L'état clinique, l'état hématologique restent stationnaires. L'anémie est modérée, aux environs de 3.000.000 de globules rouges ; la leucocytose oscille entre 20.000 et 80.000 globules blancs, avec myélocytose et parfois myéloblastose ; l'hypoplaquettose n'entraîne pas d'accidents hémorragiques.

Au mois de Juillet 1957, la malade contracte la tuberculose pulmonaire. On ajoute alors des antibiotiques au Myleran et au Cortancyl.

Au mois d'Août 1957 se produit une hémorragie intestinale en rapport, semble-t-il, avec un trouble de la crase sanguine. Le myélogramme alors recueilli est surtout caractérisé par sa pauvreté cellulaire.

Au mois de Novembre 1957, la malade meurt cachectique, sans que la formule sanguine ait accusé une aggravation particulière.

Observation N° 9. — **Leucose myéloïde chronique.**

Monsieur Piqu... est âgé, lors de son entrée dans le service, d'une soixantaine d'années.

Le début de l'affection remonte à l'année 1952, pendant laquelle le malade a présenté plusieurs accès fébriles, accompagnés d'une splénomégalie. Ce malade travaillait à la campagne, était en contact avec les moutons. Le diagnostic porté fut celui de mélitococcie. Deux ans plus tard, en Octobre 1954, les accès fébriles recommencent, l'asthénie et l'amaigrissement sont notables. Il existe plusieurs petits ganglions axillaires et sus-claviculaires. Le foie déborde de 3 cm. le rebord costal. La rate est énorme, se développe jusqu'à l'ombilic. Il faut noter une hypertension artérielle à 18-10. La numération leucocytaire s'élève à 300.000 (avec présence, également, de 3.000 hématies nuclées). Il existe un pourcentage élevé d'éléments jeunes (cytiques) de la lignée myéloïde (49 %). On pratique 20 séances de radiothérapie splénique (2.000 r. au total). Le résultat est satisfaisant, la rate diminue de volume et revient sous les fausses-côtes ; le pourcentage des éléments cellulaires jeunes a baissé à 5 %, les granulocytes mûrs atteignent le taux de 84 %, le nombre d'hématies est encore un peu bas. Le myélogramme est toujours le siège d'une hyperplasie de la lignée granulocytaire ; il n'y a cependant pas de cellules très jeunes.

Le malade sort du service ; il est suivi pendant deux mois à la consultation. Progressivement, la rate et le foie augmentent à nouveau. Dans la cavité péritonéale se développe une ascite libre ; il faut noter enfin une crise de goutte (le

Dates	Traitements	G. R.	G. B.	% P.N.	Myélocytes	Blastes	Plaquettes
12-11-54	Radiothérapie splénique 20 séances : 2.000 r.	3 240 000	207 200	48 %	49 %		116 000
29-11-54	»	3 320 000	138 000	59 %	40 %		
7-12-54	»	3 190 000	85 000	58 %	40 %		
23-12-54	Arrêt du traitement	3 880 000	9 200	84 %	5 %		
28- 1-55		4 280 000	12 800	73 %	3 %		
23- 2-55	Radiothérapie splénique : 2.000 r.	4 000 000	46 000	46 %	49 %		
7- 3-55	»	4 000 000	44 600	63 %	35 %		
30- 3-55	»	4 780 000	26 800	71 %	21 %		
14- 4-55	»	4 540 000	21 400	85 %	1 %		
19- 4-55	»	4 560 000	15 000	81 %			
25- 5-55	Arrêt du traitement	4 000 000	32 700	76 %	13 %		
25- 6-55	P 32 une injection	4 680 000	69 900	50 %	40 %		
19- 7-55		4 770 000	26 000	68 %	15 %		
1- 8-55		4 900 000	68 000	53 %	35 %		
16- 8-55	Cortancyl 40 mg.	4 990 000	87 000	55 %	20 %		
20- 9-55	Cortancyl 50 mg.	4 990 000	110 000	50 %	40 %		
26- 9-55							
3-10-55	Arrêt du Cortancyl ; Myleran 12 mg. - 30 mg. - 12 mg.	4 700 000	128 000	42 %	21 %		
11-10-55		4 500 000	31 000	60 %	21 %		
17-10-55		4 600 000	5 000	62 %	29 %		
24-10-55	Arrêt du Myleran	4 600 000	5 400	82 %	0		
31-10-55		4 580 000	5 000	85 %			
7-11-55		4 960 000	39 200	49 %	12 %		
3- 7-56	Myleran 2 mg. 8 j. sur 30	4 420 000	55 200	63 %	8 %	3 %	
18- 7-56		4 480 000	116 000	78 %			
6-10-56	Cortancyl 20 mg. ; Myleran 6 mg.	4 400 000	100 000	58 %	8 %	3 %	
18-10-56	Myleran 8 mg.	4 330 00	25 000	69 %	11 %	1 %	
30-10-56		4 500 000	15 800	62 %	4 %		
2-11-56	R. X/Amygdale ; Myleran 4 mg.	4 300 000	9 600	79 %			
13-11-56	Arrêt du Myleran et de la radiothérap.	4 500 000	10 600	81 %	3 %		
26-11-56							
30-11-56	R. X/Amygdale : 15 séances	4 700 000	19 000	76 %	10 %	2 %	
10-12-56	Radiothérapie lombaire	4 520 000	24 000	65 %	7 %	2 %	
19-12-56	Arrêt R. X/Amygdale						
21-12-56	Arrêt radiothérapie lombaire.	4 900 000	59 100	52 %	7 %	6 %	
9- 1-57							

taux d'uricémie était déjà élevé lors de son premier séjour). L'anémie, par contre, s'est réparée, mais lentement ; le chiffre de G. B. remonte. Les éléments cytiques font de nouveau leur apparition dans la masse des polynucléaires mûrs.

En Mars 1955, on hospitalise à nouveau le malade. On pratique 20 séances de rayons X sur la rate (2.000 r. au total). Le résultat est bon. Il y a même, après cette cure, une disparition totale des formes jeunes dans le sang périphérique. Le malade sort du service en Mai.

Une nouvelle rechute s'installe progressivement, caractérisée cliniquement en Juin, par une très grosse splénomégalie, un syndrome hémorragique discret (ecchymoses cutanées). On pratique une injection intra-veineuse d'une ampoule de P 32 le 1er Juillet. Le 19 Juillet, les leucocytes sont 26.000. L'injection n'est pas renouvelée ; on entreprend, au mois d'Août, une cure de Cortancyl (40 mg. par jour d'abord, puis 50 mg. jusqu'au 5 Octobre). L'effet étant pratiquement nul, on administre par voie buccale du Myleran à des doses quotidiennes progressives (de 6 mg. jusqu'à 15 mg.), puis dégressives (retour à la dose de 6 mg.). La durée totale de la cure est de 16 jours. Le résultat est remarquable sur le sang périphérique (il n'a pas été fait de vérification de la formule médullaire), le nombre de leucocytes est normal, le taux de lymphocytes est à 14 %, le taux de polynucléaires neutrophiles à 82 %, les éléments jeunes ont encore une fois disparu de la formule. Le 4 Novembre, le malade sort du service avec un état clinique très satisfaisant.

On ne revoit le malade que huit mois plus tard. Il se plaint d'asthénie surtout. La leucocytose est moyenne (39.000 G. B.). Dans la formule sont réapparues les formes jeunes. Le myélogramme présente un élément d'aggravation avec 11,5 % de myéloblastes. On reprend la chimiothérapie en cure discontinue, à la dose de 2 mg. par jour pendant huit jours par mois. Après 12 jours d'hospitalisation, le malade sort du service.

Trois mois plus tard, la fièvre réapparaît, mais deux éléments nouveaux sont accusés par le malade : de la gêne à la déglutition, une sciatique bilatérale. La rate déborde de 2 cm. le rebord costal. Le 6 Octobre 1956, l'examen rhino-laryngologique met en évidence « une hypertrophie amygdalienne bilatérale ; à gauche, crypte avec tissu lardacé ». L'histologie confirme la nature myéloïde de la tumeur. Le nombre de globules blancs dépasse 100.000 ; de temps en temps, on rencontre dans la formule un myéloblaste circulant. On augmente la dose journalière de Myleran (6 mg. par jour pendant 4 jours, puis 8 mg. par jour). Le 26 Octobre, un nouvel examen oto-rhino-laryngologique met en évidence une nouvelle tumeur myéloïde au niveau du cavum. Par contre, le nombre total de leucocytes par mm^3 baisse. On réduit la dose de Myleran à 4 mg. quotidiens et on entreprend l'irradiation des amygdales et du cavum (800 r. en 13 séances). Le volume des tumeurs diminue. La formule et la numération sont quasi-normales (exception faite de quelques éléments immatures circulants). On arrête la chimiothérapie et la radiothérapie le 14 Novembre. A la fin de ce mois, l'état local laryngé n'étant pas parfait, on reprend la radiothérapie amygdalienne (15 séances en tout), on ajoute le 14 Décembre, 4 séances d'irradiation lombaire.

Le 21 Décembre, l'état du malade est satisfaisant, il sort du service. A partir de cette date, Monsieur Piqu... ne s'est plus fait soigner. Par des voisins, on a appris son décès quelques mois plus tard, d'un ictus cérébral.

Observation N° 10. — **Leucose lymphoïde chronique.**

Monsieur Febr... est âgé de 58 ans. Le début apparent de sa maladie se situe en Février 1957. Une aggravation brutale se produit en Mars de la même année. Cliniquement : adénopathies susclaviculaires droites, jugulaires et sous-angulo-maxillaires gauches, ganglions également dans les deux creux axillaires et polymicroadénopathies inguinales. La rate est percutable sur un travers de main, palpable sous le rebord costal. La formule et la numération sanguines affirment la leucose lymphoïde chronique, confirmée par le myélogramme (prolifération d'éléments mûrs de la lignée lymphoïde ; les éléments du type lymphoblastique sont exceptionnels) et la biopsie ganglionnaire (nappe uniforme de cellules lymphoblastiques). Les mitoses et les monstruosités cellulaires sont extrêmement rares).

Le traitement est, d'emblée, chimique : Chloraminophène à la dose de 6 mg. d'abord, puis 4 mg. pour arriver, au bout d'un an, à la dose d'entretien de 1,5 mg., puis 1 mg. par jour. Ce traitement est administré encore à l'heure actuelle.

Cliniquement, la rémission est totale : disparition de toutes les adénopathies après 10 mois de traitement, régression totale de la splénomégalie au bout de 14 mois. Cependant, en août 1958, réapparition d'une adénopathie axillaire gauche dont le volume reste stationnaire jusqu'en Août 1959. Du point de vue hématologique, le chiffre total de leucocytes reste subnormal. On notera le pourcentage bas des granulocytes, au contraire du pourcentage trop élevé de lymphocytes. Les formes jeunes n'ont fait qu'une brève apparition sur les lames. Par contre, à chaque examen, on trouve des ombres de Gumbrecht (tabl. p. 62).

Observation N° 11. — **Leucose lymphoïde chronique.**

Il s'agit d'un homme âgé de 68 ans, Monsieur Ma...

Le mode, ni la date de début ne sont précisés ; l'installation de l'affection semble progressive depuis plusieurs mois. A la fin de l'année 1957 se produit un épisode grippal fébrile avec un foyer congestif pulmonaire de la base droite. L'examen révèle alors de l'anémie et une splénomégalie percutable sur un travers de main, palpable sous le rebord costal. La formule et la numération sanguines confirment le diagnostic de leucémie lymphoïde chronique ; l'opacité pulmonaire se révèle d'origine leucosique.

La chimiothérapie est instaurée d'emblée. En dehors des antibiotiques nécessités par l'état infectieux, on administre 6 mg. de Chloraminophène et 30 mg. de Cortancyl par jour.

Une ascension leucocytaire brutale, après le début du traitement, fait porter les doses de Chloraminophène à 10 mg. et de Cortancyl à 60 mg. par jour, puis de nouveau on augmente jusqu'à 12 mg. la prise quotidienne de Chloraminophène. La chute leucocytaire est amorcée rapidement ; on diminue alors le Chloraminophène à 6 mg. par jour.

Au bout d'un mois de traitement, l'anémie ayant progressé, le pourcentage de lymphocytes étant toujours très élevé, alors que le chiffre total de leucocytes par mm^3 est normal, on pratique deux transfusions de sang conservé de 250 ml après arrêt des antimitotiques et des corticoïdes. L'anémie se répare rapidement (gain de 1.000.000 de globules rouges) ; la formule se normalise : remontée des granulocytes à un pourcentage normal et régression des lymphocytes à un taux normal également.

Le décès survient brutalement au cours d'un nouvel épisode infectieux avec accès fébrile très important (tabl. p. 63).

Dates	Traitements	G. R.	G. B.	L. %	Elém. cytiques immaturés	Plaquettes
28- 3-57	Chloraminophène 6 mg.	4 400 000	61 000	89 %		
3- 4-57		3 740 000	38 000	87 %		
18- 4-57		4 640 000	50 000	97 %		
25- 4-57		4 000 000	31 800	85 %	7 %	
11- 5-57		4 300 000	12 000	88 %		
16- 5-57	Chloraminophène 4 mg.	4 000 000	5 000	89 %		
25- 5-57		4 400 000	11 000	72 %		
6- 6-57	Cure d'entretien					
25- 6-57	Chloraminophène 3 mg.	4 150 000	13 800	79 %		130 000
16- 9-57		4 400 000	11 000	61 %		160 000
17-12-57		4 160 000	9 800	59 %		200 000
14- 2-58	Chloraminophène 1 mg.	4 200 000	7 200	77 %		200 000
22- 2-58		4 600 000	10 000	56 %		220 000
13- 8-58		4 250 000	12 000	55 %		160 000
29- 1-59		4 800 000	8 400	55 %		180 000
23- 4-59		4 790 000	13 000	61 %		
24- 7-59		4 570 000	11 000	63 %		210 000

Dates	Traitements	G. R.	G. B.	% L. mûrs	% L. non mûrs	Blastes	Plaquettes
7- 2-57	Chloraminophène 6 mg. ; Cortancyl 30 mg.	3 420 000	58 600	74 %		2 %	130 000
13-12-57	Chloraminophène 10 mg. ; Cortancyl 60 mg.	3 070 000	270 000	86 %	6 %	2 %	
19-12-57	Chloraminophène 12 mg. ; Cortancyl 60 mg.	2 900 000	260 000	93 %	1 %	1 %	
27-12-57	»	3 140 000	85 000	92 %		1 %	
2- 1-58	Chloraminophène 6 mg. ; Cortancyl 60 mg.	3 300 000	30 000	84 %	6 %		
10- 1-58	Arrêt du Chloraminophène et du Cortancyl. - Transfusion.	2 700 000	8 000				90 000
18- 1-58	Transfusion	3 200 000	3 800	80 %	2 %		
3- 2-58	Transfusion	3 700 000	9 600	20 %			
5- 2-58	Transfusion	3 600 000	11 000	14 %		1 %	

Observation N° 12. — **Leucose lymphoïde chronique.**

Madame Deva... est âgée de 37 ans. Le début de son affection remonterait au mois de Décembre 1956. En réalité, elle est entrée dans sa maladie depuis le mois de Septembre précédent où elle a été atteinte d'un affaiblissement général attribué à du surmenage. Un examen sanguin pratiqué montrait une anémie à 3.500.000 globures rouges, avec une leucopénie à 2.500 globules blancs. L'équilibre leucocytaire était normal.

En Décembre 1956, le tableau change. La malade présente alors une tuméfaction des régions parotidiennes et sous-maxillaires, qui s'accompagne d'une augmentation de volume des ganglions des chaînes sterno-cléido-mastoïdiennes et du creux axillaire gauche. Ce syndrome est tout d'abord traité comme une parotidite infectieuse, sans grand résultat. Les examens sanguins n'offrent pas d'anomalies. Le nombre des hématies a retrouvé son niveau normal et la leucocytose atteint 6.800 globules blancs. Il n'y a aucune perturbation de l'équilibre leucocytaire.

Au mois de Février 1957 apparaissent de nouvelles intumescences ganglionnaires aux aines. On pratique alors une ponction-biopsie des formations parotidiennes et axillaires. La réponse histologique est la même pour les deux explorations : hyperplasie lymphoïde. Le ganglion axillaire est le siège de quelques mitoses.

On applique alors 36 séances de rœntgenthérapie (100 r. par séance), sur toutes les zones atteintes. Toutes les masses tumorales fondent sous l'influence des Rayons X. La malade sort du service à la fin du mois de Mai 1957.

Elle a une rémission de deux mois, au bout desquels reparaissent des adénopathies dans les deux aisselles, le long des gaines humérales, au niveau du bord externe des deux grands-pectoraux. L'examen sanguin, plusieurs fois répété, montre que le nombre des globules rouges oscille entre 3.500.000 et 4.500.000. Il y a toujours de la leucopénie. On ne prescrit aucun traitement à la malade qui sort du service en Juin.

En Septembre, puis en Octobre 1958, elle est hospitalisée à deux reprises successives, nécessitées chaque fois par l'apparition d'une diarrhée rebelle, accompagnée la première fois d'hépatomégalie régressive. On ne peut mettre en évidence chaque fois aucune cause infectieuse, ni parasitaire. Un nouveau bilan sanguin fait à chacune de ces occasions montre un état stationnaire.

A la fin du mois de Janvier 1959, l'état s'aggrave. Une rechute survient, marquée par l'apparition d'adénopathies diffuses au niveau de tous les territoires accessibles à l'exploration (cervicaux, axillaires, pectoraux, huméraux, inguinaux, fémoraux, médiastinal) ; par une hépatomégalie douloureuse très importante, des accès fébriles intermittents. L'examen hématologique montre une anémie discrète. La moelle, les ganglions sont toujours le siège d'une prolifération de cellules lymphoïdes adultes.

On institue un traitement comprenant huit transfusions de sang de 250 ml et 20 mg. de Cortancyl par jour. L'anémie s'améliore, l'hépatomégalie se restreint incomplètement, la hauteur de la matité hépatique étant encore de 20 cm. sur la ligne mamelonnaire.

Cette rémission va durer jusqu'au mois de Juin 1959. Un nouvel épisode diarrhéique nécessite alors l'hospitalisation

Dates	Traitements	G. R.	G. B.	% L. mûrs	Plaquettes
23- 1-57		3 500 000	5 400	27 %	300 000
11- 2-57	R. X/parotides, aires inguinales. 3.600 r. peau				
29- 3-57	Arrêt de ce traitement	4 240 000	4 500	8 %	
29- 4-57		4 040 000	3 800	23 %	
10-12-57		4 000 000	6 800	30 %	300 000
5- 2-58		3 800 000	6 000	32 %	
10-10-58		3 200 000	7 800	27 %	
22-12-58		3 500 000	8 600	31 %	
21- 1-59	Transfusions (8 en tout)	2 650 000	5 000	27 %	
11- 2-59	Cortancyl, 20 mg. ; transfusions	3 000 000	4 400	29 %	
11- 3-59	Arrêt du traitement	3 800 000	6 600	21 %	
6-59	6 transfusions				
Févr. 60	R. X aisselles et cou (2.500 r. peau) ; Cortancyl 10 mg.	4 000 000	4 600	10 %	

pour une durée de 30 jours. L'état des aires ganglionnaires et du foie est stationnaire. On pratique six transfusions sanguines de 250 ml chacune. L'amélioration qui suit cette cure va durer huit mois. En Février 1960 se produit une augmentation des ganglions cervicaux et axillaires. On traite la malade avec 10 mg. de Cortancyl et on entreprend une irradiation par Rayons X des aires atteintes (200 r. par champ, 26 séances en tout). La malade n'est d'ailleurs pas hospitalisée. A l'heure actuelle, nous n'avons pas de contrôle médullaire, mais la formule et la numération sanguines sont devenues strictement normales, les ganglions irradiés ne sont plus perceptibles.

Observation N° 13. — **Leucose lymphoïde chronique.**

Monsieur Dego..., 68 ans, entre à l'hôpital à la fin du mois de Novembre 1959 pour un épisode bronchitique aigu. Depuis trois ans, en effet, ce malade présente des accès fébriles, accompagnés de signes pulmonaires faits de toux et d'expectoration purulente, traités par les antibiotiques usuels.

Deux mois avant son entrée survient de la dyspnée avec dysphonie. L'examen oto-rhino-laryngologique révèle une paralysie récurrentielle gauche. L'examen régional est, par ailleurs, négatif. Cependant, la paralysie récurrentielle est assez importante pour entraîner une gêne notable à l'inspiration. L'état général continue à s'aggraver ; l'amaigrissement qui s'est installé depuis trois ans s'accentue depuis un an. C'est l'aggravation de cet état qui amène le malade à demander son admission.

L'examen, à l'entrée, met en évidence une symptomatologie pulmonaire bâtarde, avec des ronchus dispersés, une hépatomégalie modérée (le foie déborde de deux travers de doigt) et confirme la paralysie récurrentielle. La radiographie thoracique objective une opacité axillaire droite non homogène, constituée de nodules assez gros, sans perte de substance ; la plèvre participe au processus et le médiastin est bouché par des adénopathies latéro-trachéales et inter-trachéo-bronchiques. Les examens de laboratoire (bacilloscopie dans le liquide gastrique et dans l'expectoration, recherche des cellules néoplasiques dans l'expectoration) sont muets. Mais, par contre, l'examen du sang révèle une hyperleucocytose (22.000 Gl. blancs) avec 87 % de lymphocytes. La ponction médullaire ramène un suc médullaire où les lignées sanguines normales sont étouffées par une hyperplasie lymphoïde exubérante, confirmant ainsi le diagnostic de leucose lymphoïde avec poumon leucosique.

On institue d'emblée une cure par le Chloraminophène (6 mg. par jour). La lymphocytose continue de croître. Il apparaît de la dysphagie. Tenant compte de la conservation d'un chiffre globulaire rouge normal, on associe au traitement par le Chloraminophène un traitement par Rayons X (150 r. par séance). L'effet n'en est pas très convaincant. Les anomalies du sang périphérique s'accentuent. On augmente la dose quotidienne de Chloraminophène (10 mg.). On constate alors, dans les trois jours qui suivent, une chute importante passagère de la leucocytose (de 94.000 à 4.600) sans baisse très notable toutefois de la lymphocytose (60 %). L'irradiation médiastinale est arrêtée, on continue l'administration quotidienne de Chloraminophène (4 mg). Le malade est toujours en traitement (tabl. p. 67).

Dates	Traitements	G. R.	G. B.	% L. mûrs	Plaquettes
12-12-59		4 400 000	22 400	87 %	
29-12-59		3 640 000	21 600		290 000
5- 1-60	Chloraminophène 6 mg.	4 560 000	34 600	93 %	
13- 1-60	+ Radiothérapie médiatinale	4 200 000	34 000	86 %	295 000
24- 1-60	»	3 900 000	42 000	88 %	280 000
2- 2-60	On augmente le Chloraminophène à 10 mg.	4 480 000	94 000	93 %	360 000
5- 2-60	»	4 500 000	54 000	78 %	310 000
9- 2-60	Arrêt des R. X ; Chloraminophène 2 puis 4 mg.	3 920 000	4 600	88 %	306 000
16- 2-60	»	3 860 000	34 000	85 %	400 000
4- 3-60		3 600 000	24 000	81 %	232 000

Observation N° 14. — **Leucose lymphoïde chronique.** (*Inédite :* Pr Ag. Antoine Raybaud).

Monsieur Desc... est un homme de 65 ans, de constitution robuste, encore vigoureux, qui est vu pour la première fois le 23 Avril 1957. Il serait malade depuis un an environ ; les premiers signes de sa maladie auraient été une poussée d'asthénie et la présence d'adénomégalies cervicales.

Le jour de cette première visite, on note un état général bon, la présence de ganglions modérément augmentés de volume au cou, à l'aîne droite, aux aisselles. A l'examen radioscopique, le médiastin est notablement bouché. La rate est largement percutable et facilement palpable ; le foie est hypertrophié, la tension artérielle est normale, le reste de l'examen est muet. L'examen hématologique donne un chiffre normal de globules rouges, mais un taux à 87,5 % de lymphocytes, avec 8 % d'éléments immatures de la lignée lymphoïde. Le malade reçoit, par semaine, deux jours de suite 40 mg. par jour de Cortrophine, les quatre jours suivants, 30 mg. par jour de Cortancyl. Un jour de repos sépare les cures hebdomadaires. Il se traite ainsi régulièrement pendant 11 mois sans aucune surveillance médicale. Le 20 Mars 1958 il est revu en bon état général, ayant gagné 3 kgs. Les ganglions se sont pratiquement effacés, même ceux du médiastin, le foie mesure 11 cm. sur la ligne mamelonnaire. La formule sanguine montre, toutefois, une leucocytose toujours exagérée, comportant 84 % de lymphocytes et seulement 2 % de prolymphocytes.

Le malade reçoit alors chaque jour 7 mg. de Chloraminophène pour une durée fixée à 30 jours. Il est revu le 1er mai : la rémission hématologique est complète : 7.500 G. B., 65 % de polynucléaires neutrophiles et 33 % seulement de lymphocytes. Dès ce jour, tout l'intérêt de son observation va se résumer dans la thérapeutique et les variations concomitantes de ses formules sanguines. De fait, l'examen somatique va rester jusqu'à présent (Mars 1960) invariablement bon, entrecoupé par périodes d'un peu d'inappétence, de poussées passagères de fatigue ou d'oscillations de poids médiocres, autour de 65 kgs. Aucune résurgence d'adénomégalie, ni de splénomégalie.

Pendant le mois de mai 1958, on n'administre aucune thérapeutique. Au mois de juin, la formule blanche s'est de nouveau inversée, le chiffre de G. blancs est modéré (12.000). Le malade reçoit 30 mg. par jour de Cortancyl durant tout le mois. L'état sanguin reste stationnaire ; il n'y a pas de formes jeunes circulantes dans le sang. Le mois suivant, le Cortancyl est remplacé par du Chloraminophène (7 mg. par jour). Le résultat n'est pas aussi spectaculaire que lors de la première cure. Cette fois-ci, les anomalies de la formule persistent, identiques ; elles demeurent immuables d'ailleurs jusqu'à la fin de l'observation. Au mois de septembre, le malade reste sans drogues. Bien qu'il n'y ait eu aucune aggravation ni clinique ni sanguine, on reprend la corticothérable au mois d'octobre 1958 (30 mg. par jour, 10 jours sur 20). Cette cure d'entretien est poursuivie jusqu'à la fin du mois de décembre 1958, moment où le nombre de G. blancs est à 28.000. On tente une nouvelle cure de Chloraminophène (7 mg. par jour) pendant un mois ; le résultat est nul, au contraire la lymphocytose continue d'augmenter. On administre à nouveau du Cortancyl à la dose journalière de 30 mg. pendant le mois de Février 1959, 40 mg. pendant le

Dates	Traitements	G. R.	G. B.	% L. mûrs	% L. non mûrs	% L. blastes
23- 4-57	Cortrophine 40 mg. tous les 2 jours Cortancyl, 30 mg. pendant 4 jours 1 j. = 0 Reprise pendant 11 mois	4 100 000	43 000	87,5 %	8 %	
20- 3-58	Chloraminophène 7 mg. par jour (1 mois)	4 220 000	36 600	84 %	2 %	
1- 5-58		4 200 000	7 500	33 %		
3- 6-58	Cortancyl 30 mg. par jour	4 200 000	12 500	81 %	1 %	
1- 7-58	Chloraminophène, 7 mg. par jour					
29- 7-58		4 530 000	12 000	77 %		
1- 8-58	Cortancyl, 30 mg. par jour					
29- 8-58	»	4 360 000	22 000	78 %		
1- 9-58	Arrêt du Cortancyl					
27- 9-58		4 180 000	18 000	79 %		
30-10-58	Cortancyl, 30 mg. 10 jours sur 20	4 200 000	16 000	75 %		
1-12-58	»	4 280 000	18 000	84 %		
29-12-58		4 280 000	28 000	80 %		
1- 1-59	Chloraminophène, 7 mg. par jour					
1- 2-59	Cortancyl, 30 mg. par jour					
24- 2-59	Cortancyl, 40 mg. par jour	4 260 000	54 000	86 %	1 %	
25- 3-59	Decadron, 4 mg. par jour	4 320 000	46 400	87 %		
30- 4-59	Dectancyl, 4 mg. par jour	3 720 000	40 000	86 %		
26- 6-59	0	4 240 000	17 000	86 %	1 %	
25- 8-59	0	4 340 000	16 500	68 %	1 %	
29-10-59	0	4 280 000	17 800	78 %		
1-11-59	Médrol, 40 mg. par jour					
30-12-59		4 080 000	44 000	88 %		
7- 1-60	Cortancyl, 2 mg. par jour					
1- 3-60		4 200 000	33 000	78 %		

mois de Mars. Le résultat est moyen, mais positif ; la leucocytose semble plus sensible à l'effet des corticoïdes que des antimitotiques. On remplace alors le Cortancyl par du Décadron (4 mg. par jour) pendant le mois d'avril, puis par du Dectancyl (4 mg. par jour, 12 jours sur 15) pendant le mois de mai et le mois de juin. Le résultat est satisfaisant, la leucocytose étant tombée à 17.000 éléments.

Durant quatre mois, la rémission partielle se maintient. La corticothérapie est poursuivie au mois de novembre, jusqu'à la fin du mois de décembre 1959, sous forme de Médrol à la dose de 40 mg. par jour, alors que se produisait une légère hausse de la leucocytose (44.000 G. blancs).

Actuellement, le malade est toujours en état de bonne santé apparente, et traité par le Cortancyl qu'il paraît mieux supporter.

Observation N° 15. — **Leucose lymphoïde chronique, en voie de transformation aiguë.**

Madame Mars... est une dame de 66 ans, hospitalisée une première fois au mois de Juillet 1954. Elle présentait alors un mauvais état général, un syndrome dysentérique, de la fièvre, une rate percutable, une adénomégalie inguinale droite. Une numération globulaire montrait une anémie avec lymphocytose (72 %). Un myélogramme pratiqué à l'époque était normal (hyperplasie de la lignée érythrocytaire). L'adénogramme par ponction-biopsie montrait « une hyperplasie lymphoïde tendant à combler la médullaire ». Le traitement appliqué a consisté en transfusions sanguines (dont le nombre et le volume ne sont pas connus). La formule, au bout de deux mois et demi de traitement, était redevenue normale.

Quatre ans plus tard apparaît de la diarrhée. La splénomégalie est devenue palpable. Il existe de petits ganglions axillaires, plus volumineux à gauche qu'à droite. Le nombre de Gl. rouges est de 3.000.000 ; la leucocytose est normale, mais avec une lymphocytose à 80 %. La moelle osseuse contient, elle aussi, une proportion anormale de cellules lymphoïdes.

La malade est aussitôt soumise à un traitement par le Chloraminophène. Au bout d'un mois de traitement, le bénéfice est minime : le gain en Gl. rouges est de 500.000 et le taux des lymphocytoses est encore de 77 %. On cesse l'administration du Chloraminophène et l'on pratique des transfusions sanguines de 250 ml, à six reprises successives. La splénomégalie régresse, l'anémie se répare, la lymphocytose passe à 67 %. La malade quitte le service au début du mois d'octobre 1958.

En décembre, soit deux mois plus tard, la malade rechute. De nouveau, elle présente de gros troubles de l'état général, elle souffre de l'hypocondre gauche où la rate plonge, descendant jusqu'à la crête iliaque, atteignant en dedans l'ombilic. Adénomégalies axillaires et inguinales. Dans le sang périphérique, le nombre des Gl. rouges est revenu à 3.000.000, la lymphocytose persiste. Un nouveau médullogramme apporte la preuve d'une aggravation importante : « prolifération de la lignée lymphocytaire, en grande majorité lymphoblastique ».

On reprend le traitement par le Chloraminophène (6 mg. p. d.). La cure est entretenue pendant un mois, puis la malade reçoit 13 transfusions sanguines successives de 250 ml, durant les deux mois de février et de mars 1959. L'ané-

Dates	Traitements	G. R.	G. B.	% L. mûrs	Plaquettes
30- 7-58	Chloraminophène, 6 mg. par jour	3 000 000	7 000	80 %	
25- 8-58	Arrêt du Chloraminophène	3 400 000	4 600	77 %	
4- 9-58	Hémothérapie	3 600 000	8 800	70 %	
20- 9-58	Arrêt de l'hémothérapie (6 transfusions en tout)	3 900 000	7 200	72 %	
3-10-58		3 420 000	6 000	67 %	
23- 1-59	Chloraminophène 6 mg. ; transfusions	3 300 000	4 000	75 %	
25- 2-59	Arrêt du Chloraminophène	3 400 000	2 800	53 %	
11- 3-59	Arrêt des transfusions (13 en tout) Cortancyl, 20 mg.	5 520 000	3 600	62 %	
25- 3-59		4 060 000	3 200	60 %	
20-11-59	Cortancyl, 30 mg. ; transfusions	2 560 000	3 400	89 %	248 000
15-12-59	Arrêt du Cortancyl et transfus. (8)	2 550 000	6 800	75 %	
28-12-59		3 060 000	3 400	72 %	
13- 1-60	Chloraminophène, 2 mg	2 620 000	2 800	83 %	280 000
21- 1-60	»	2 420 000	2 400	76 %	

mie se répare : il y a 4.050.000 Gl. rouges. Mais apparaît une leucopénie, avec 60 % de lymphocytes. La rate a diminué. Pendant le mois de mars, la malade reçoit chaque jour 20 mg. de Cortancyl.

Le printemps et l'été se passent sans nouvel incident. L'état est stationnaire. Le taux de la lymphocytose se maintient à 65 %.

Au mois de Novembre, le volume de la rate s'accroît de nouveau. Il existe deux ganglions dans l'aisselle. L'anémie est profonde (2.560.000 Gl. rouges). La leucopénie est toujours importante, ainsi que la lymphocytose. Le myélogramme est amélioré, ne comprenant plus que quelques éléments blastiques de la lignée lymphoïde. Trois fois par semaine, la malade reçoit 250 ml de sang, huit fois de suite, et l'on prescrit 30 mg. de Cortancyl par jour. Au bout de trois semaines, il est nécessaire d'interrompre l'administration du Cortancyl, qui est mal toléré. Au mois de Décembre 1959, on revient au Chloraminophène à 4 mg. p. d., puis à 1 mg.

Depuis sa dernière admission, la malade, qui reste en observation, voit son état sanguin s'aggraver progressivement par l'accentuation de l'état anémique et leucopénique. Les transfusions sanguines sont devenues impraticables : la malade agglutine les hématies isogroupes. Cliniquement, par contre, son état reste stationnaire.

Observation N° 16. — **Leucose lymphoïde chronique, poussée aiguë terminale.**

Madame Thie... est âgée de 63 ans lorsqu'elle entre, pour la première fois dans le service.

L'histoire de la maladie de cette femme est assez longue, puisque le début clinique remonte au mois de Décembre 1950 et que la malade meurt au mois de Mars 1957.

Elle n'est suivie dans le service qu'à la période terminale, au début de la poussée lymphoblastique.

Les premiers signes notés par la malade affectent les éléments du cercle lymphatique pharyngé de Waldeyer (vraisemblablement amygdales et rhino-pharynx). Le premier acte thérapeutique appliqué aurait été l'amygdalectomie gauche. L'examen anatomo-pathologique de la pièce révèle ultérieurement qu'il sagit « d'une hyperplasie lymphoïde ». Les épisodes évolutifs se succèdent : atteinte de ganglions cervicaux gauches, atteinte de l'amygdale droite, puis apparition de la splénomégalie qui augmente régulièrement, installation progressive de surdité et d'altération de la voix.

Tous ces épisodes, échelonnés au long des années 1950, 1953, 1954, 1955, ont été soignés par des séances de radiothérapie. La malade ne supporterait pas les cortisoniques, dont l'usage a été tenté une fois.

La malade entre dans le service en Juin 1956. Elle présente une très volumineuse splénomégalie transversale, dépassant l'ombilic, et une hypertrophie ganglionnaire généralisée. L'anémie est marquée. La leucocytose est élevée, la lymphocytose aux environs de 84 %. Pour la première fois, apparaissent dans le sang des formes immatures (8 % de prolymphocytes).

Le traitement que l'on institue reprend un essai de cortisonique, sous forme de Prednisone (Cortancyl) à la dose de 20 mg. quotidiens, complété par trois transfusions hebdomadaires de 250 ml de sang.

Dates	Traitements	G. R.	G. B.	% L.	Cytes	Blastes
26- 4-56	4 séances Rayons X spléniques Cortancyl, 10 mg. pendant 12 jours	3 060 000	8 400	62 %		
21- 6-56		2 880 000	15 900	73 %	8 %	1 %
25- 7-56		3 800 000	28 000	95 %		
7- 8-56		4 240 000	30 000	97 %		
14- 8-56	Transfusions : trois par semaine Cortancyl, 20 mg.					
28- 8-56	- idem -					
13- 9-56	Radiothérapie splénique Cortisone, 20 mg. ; 1 transfusion par semaine.	3 300 000 2 700 000	62 000 23 000	95 % 89 %		2 %
3-10-56	Arrêt du traitement	2 600 000	9 600	86 %		
10-10-56		3 580 000	6 400	79 %		7 %
28-11-56		4 400 000	38 000	88 %		2 %
15-12-56		3 020 000	57 200	94 %	1 %	
9- 1-57	Radiothérapie : mastoïdes, médiastin, axillaire ; Cortancyl, 20 mg. 3 transfusions par semaine.	2 900 000	40 000	87 %	9 %	
30- 1-57	»	2 440 000	54 000	97 %		
13- 2-57	» mais 1 transfusion par semaine.	2 700 000 2 460 000	93 000 115 000	88 % 86 %		1 % 4 %
23- 2-57	Purinéthol, 6 mg. ; 3 transfusions par semaine.					
4- 3-57	- idem -	2 160 000	150 000	96 %		
18- 3-57		2 700 000	196 800	73 %		11 %

L'état clinique ne s'améliore pas, au contraire. Au bout de deux mois, la malade se plaint de surdité et de sensations paresthésiques au niveau des lèvres. La splénomégalie, ni les adénomégalies n'ont régressé.

L'état sanguin ne s'est pas amélioré non plus : la leucolymphocytose persiste, s'accentue même. La formule médullaire comporte toujours un pourcentage élevé de lymphocytes (72,5 %). Enfin l'adénogramme est caractérisé par une très forte proportion d'éléments jeunes.

Malgré cet indice isolé de poussée aiguë et en tenant compte du peu d'amélioration des signes locaux, de l'augmentation progressive du nombre des lymphocytes, on pratique quatre séances de radiothérapie splénique tout en continuant l'administration des cortisoniques et les transfusions sanguines.

Le tableau clinique s'améliore. La formule sanguine traduit une chute du chiffre total des leucocytes et du pourcentage des lymphocytes, tandis que le taux des polynucléaires neutrophiles augmente légèrement. Mais les formes jeunes font leur apparition dans le sang périphérique. La malade accusant une intolérance digestive, on diminue progressivement les doses de Delta-Cortisone jusqu'à la supprimer ; les transfusions sanguines sont poursuivies comme cure d'entretien, au rythme d'une par semaine.

Cette rémission partielle va durer un mois, au bout duquel se produit une brusque aggravation. Tous les ganglions augmentent de volume, entraînant de la dyspnée et de la dysphagie par compression médiastinale ; il apparaît des douleurs osseuses intolérables, en particulier au niveau des mastoïdes. L'état général décline très rapidement, tandis que la fièvre s'installe, d'un niveau modéré. Parallèlement l'anémie s'accentue, la leucocytose reprend sa progression, le pourcentage des lymphoblastes dans le sang périphérique augmente.

Les signes de compression médiastinale, les douleurs fluxionnaires provoquées par l'accroissement rapide des ganglions, les otalgies forcent de reprendre la radiothérapie malgré la contre-indication que représente la présence de blastes dans le sang. On irradie à la fois le médiastin (800 r. en tout), les creux axillaires (1.350 r.), les mastoïdes (450 r.). En même temps, on reprend l'administration du Cortancyl (20 mg. par jour), on augmente le rythme des transfusions (3 fois 250 ml par semaine).

Après arrêt de la rœntgenthérapie, l'état clinique s'améliore, la dyspnée et la dysphagie régressent, mais l'état sanguin continue de s'aggraver : la leucocytose dépasse le chiffre de 100.000, la lymphocytose est toujours excessive.

Cet état précaire dure un mois et demi, puis survient la rechute terminale que ne peuvent enrayer ni l'administration de Purinéthol, à la dose de 150 mg. par jour, ni celle de Chloraminophène, à la dose de 10 mg. par jour.

L'histoire de ces 16 malades peut entrer dans le cadre des conclusions auxquelles ont abouti les différents auteurs. Nous n'avons jamais utilisé les transfusions de volume important, ni l'exsanguino-transfusion. Seules ont été pratiquées des transfusions à des doses courantes, répétées deux à trois fois par semaine. Dans l'ensemble elles ont été bien tolérées. Au cours des leucoses aiguës, comme thérapeutique de substitution, elles ont été un moyen sûr pour lutter contre l'anémie ou le syndrome hémorragique. Mais nous n'avons jamais pu constater, sous leur action, ces rémissions totales sanguines et médullaires que les auteurs rapportent après hémothérapie massive. Au cours des leucoses chroniques, elles ont contribué toujours au rétablissement de l'état général. Deux cas semblent surtout avoir bénéficié de leur action : administrées chez une malade en cure d'entretien, elles ont maintenu une rémission clinique (Obs. 16) durant un mois ; l'autre malade, traitée par hémothérapie au moment de la première poussée évolutive d'une leucose lymphoïde chronique a eu une rémission totale qui va durer quatre ans (Obs. 15).

Nous n'avons pas non plus l'expérience des fortes doses journalières de corticoïdes, préconisées par certains dans le traitement des leucoses aiguës et grâce auxquelles ils obtiennent quelques rémissions complètes. Aux doses moyennes de 30 mg. par jour, l'action eutrophique générale et réparatrice de la lignée rouge est incontestable, mais l'effet antileucosique est à peu près nul. Par contre, il semble que la Δ-Cortisone (et ses dérivés) représente, à des doses modérées, une drogue d'entretien utile au cours des leucoses chroniques en période de rémission (Obs. 12, 14, 15).

Parmi les antimétabolites, seule a été prescrite au cours des leucoses aiguës, la 6-mercaptopurine. Dans l'une de nos observations, le médicament n'a pas eu le temps d'agir (Obs. 1). Dans l'observation n° 4, par contre, elle a permis d'obtenir une première rémission sanguine qui dure encore un mois et demi après l'arrêt de la thérapeutique. La rechute est restée résistante à la deuxième cure d'antimitotique, confirmant ainsi l'opinion de la plupart des auteurs à propos de l'action unique — sur une même leucose — des antipurines. Dans une dernière observation (n° 6), l'administration du purinéthol n'a pas entraîné d'amélioration de la formule sanguine, mais la suspension de ce traitement a été suivie d'une multiplication des éléments blastiques.

Utilisée depuis longtemps, la radiothérapie est un moyen dont la valeur est certaine. Grâce à elle, des rémissions successives ont été provoquées chez plusieurs de nos malades (Obs. 9 : leucose myéloïde chronique ; Obs. 12, 16 : leucoses lymphoïdes chroniques). En dehors de son efficacité, on lui reconnaît l'avantage de sa rapidité d'action sur les grosses localisations tumorales ;

c'est ce qui la rend irremplaçable quelquefois lors de troubles fonctionnels graves. Malgré ces qualités, elle reste une arme à double tranchant dont il faut, avant tout, craindre qu'elle favorise ou accélère l'apparition des poussées aiguës terminales. Trois observations (N^{os} 2, 4, 16) confirment malheureusement ce danger. Notons que nous n'avons employé qu'une seule fois le ^{32}P ; le malade (Obs. 9), n'a reçu qu'une injection du produit radioactif. L'effet a été favorable, mais il semble que la dose ait été trop faible pour obtenir une rémission véritable et durable.

Nous avons traité par le Myleran six périodes évolutives, parmi lesquelles on compte : un cas neuf (Obs. 7), deux cas ayant déjà reçu plusieurs séries de radiothérapie (Obs. 8 et 9). Nous ne pourrons parler que de rémission hématologique ou clinique, la vérification de la formule médullaire n'ayant pas été faite après les cures.

Chez ces trois malades, nous avons constaté trois bons résultats lors du premier traitement chimique, puis deux résultats partiels (Obs. 8 et 9), au cours des cures suivantes. L'association de la chimiothérapie à la radiothérapie au moment d'une troisième cure s'est révélée bénéfique une fois (Obs. 9). Notons aussi qu'une des trois malades (Obs. 8) avait une sensibilité particulière au Myleran, traduite par une raréfaction brutale de ses plaquettes et un syndrome hémorragique. L'arrêt du traitement par la substance toxique et la thérapeutique adjuvante ont permis de réparer les troubles et de conserver une rémission sanguine pendant deux semaines. La reprise de la chimiothérapie n'a pas entraîné de nouveaux troubles cliniques.

Cinq malades ont reçu du Chloraminophène. De l'un, il ne sera pas tenu compte (le Chloraminophène a été administré tard dans l'évolution de la maladie). Sur sept autres périodes évolutives, on relève deux très bons résultats. Le premier chez un malade (Obs. 10), qui reçoit du Chloraminophène depuis trois ans en cure d'entretien. La rémission hématologique est complète, bien que durant cette période, le malade ait présenté plusieurs épisodes caractérisés par un accroissement de volume de ses ganglions, modérée, qui régressait chaque fois en quelques semaines sans qu'on ait à augmenter beaucoup la dose du médicament. Le second chez un malade (Obs. 14), traité auparavant par les corticoïdes ; une première cure d'antimitotiques amène une rémission hématologique complète qui ne survit pas à l'arrêt du traitement et ne s'est plus reproduite lors d'une nouvelle cure. Nous avons relevé aussi deux résultats moyens: partiels sur la formule sanguine, où la leucocytose régresse, mais où la lymphocytose persiste (Obs. 11 et 13). Enfin, trois résultats ont été mauvais : chez le malade (Obs. 14), lors du deuxième essai, chez une femme au cours de deux périodes évolutives où seule

l'association avec l'hémothérapie a amené un gain appréciable (Obs. 15). Dans l'ensemble, il se dégage deux faits : le Chloraminophène semble avoir peu d'effet dans un sens ou dans l'autre sur l'anémie. Si, d'autre part, on compare son action sur les cellules lymphoïdes à celle du Myleran sur les cellules myéloïdes, on peut émettre une restriction : alors que le Myleran, même chez un malade traité antérieurement, est généralement efficace au moment de la première cure, au contraire, le Chloraminophène agit mieux chez les malades neufs ; il laisse souvent persister aussi une lymphocytose anormale dans la formule sanguine. Il faut insister cependant sur le résultat obtenu chez notre malade par la cure d'entretien très prolongée.

Notons, pour terminer, qu'une de nos malades atteinte de leucose myéloïde (Obs. 8), avait subi, avant d'être suivie dans le service, une splénectomie. Une rémission clinique et hématologique partielle de cinq mois a suivi l'intervention.

Nombre de cas observés : 16

dont *décès* : 10
en survie : 6
1 de 6 mois
2 de 3 ans
1 de 4 ans
1 de 6 ans
1 indéterminé
guérison : 0

Nombre de rémissions :

1 rémission	11 cas
2 rémissions	3 cas
4 rémissions	2 cas

CONCLUSIONS

Si l'on voulait conclure ce travail sur une opinion définitive, elle ne serait que profondément décevante. Si l'on met en parallèle l'ampleur des moyens et la quasi-nullité des résultats, on ne peut se défendre d'un amer découragement. Car de toutes nos tentatives, il ne reste que deux points acquis : la possibilité d'obtenir la prolongation d'une survie précaire, l'utilité incontestable des traitements d'entretien. Pour le reste, le pronostic demeure ce qu'il était, inexorable et funeste.

Depuis 1948 cependant, une évolution se dessine dans la conception thérapeutique des leucoses aiguës ou chroniques. A un traitement presque purement symptomatique, qui ne connaissait que l'hémothérapie et la radiothérapie, se substituent peu à peu des traitements à prétention pathogénique basés sur une connaissance moins sommaire de la biochimie cellulaire. Drogues *cytotoxiques*, *antimétaboliques*, *hormones surrénales* s'attaquent maintenant à la substance même de la cellule pathologique. Si le bilan thérapeutique est encore entièrement déficitaire, il n'en ouvre pas moins des horizons que l'aube de demain dégagera.

L'esprit refuse de se résigner à d'aussi piètres résultats. Il ne peut admettre, sans un sentiment de contrainte et même de révolte, que le traitement de maladies aussi graves se consacre à détruire seulement l'anormal qui est, sans supprimer la cause de l'anormalité qui sera. Cette cause ne peut se trouver qu'au début de cette longue chaîne d'activités enzymatiques qui, tout au long du métabolisme des *nucléoprotéines* (en particulier l'acide désoxyribonucléique) font, d'une cellule mésenchymateuse indifférenciée, un lymphocyte ou un granulocyte normaux. Cette chimie cellulaire n'est pas autre que celle des virus-protéines. Si l'on a voulu accoupler virus et leucoses, c'est peut-être moins dans une optique écologique que dans une similitude biologique.

Il y aura un jour un traitement des leucoses. Il naîtra le jour où, dans le secret des laboratoires, s'édifiera la synthèse des nucléo-protéines, avec la connaissance de leurs effecteurs et de leurs inhibiteurs. On s'étonnera peut-être alors qu'il ait été nécessaire, dans un passé encore proche, d'appliquer tant de moyens pour obtenir si peu. Et c'est alors que certaines tentatives actuelles, telles que les *greffes médullaires*, recevront leur vraie place et joueront leur vrai rôle : celui d'une simple restauration.

Mieux qu'ailleurs, c'est ici le lieu de répéter « L'Annonce » que fait Péguy :

« *L'Espérance voit ce qui n'est pas encore et qui sera.*
Elle aime ce qui n'est pas encore et qui sera. »

Lu et approuvé
Le Président de Thèse :
C. Mattei.

Vu et approuvé
Le Doyen :
G. Morin.

Vu et permis d'imprimer
Aix, le 10 Mars 1960
Le Recteur : J. Blache

BIBLIOGRAPHIE

André L., Marty J., Renner R., Roux M. — Sur les antécédents allergiques relevés dans deux nouveaux cas de leucémies aiguës. *Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris.* 73 : 4-6, 1-15 Février 1957, pp. 141-4.

Bariety M., Choubrac P., Bilsky-Pasquier G., Paillas J. — Leucose lymphoïde avec hypersplénomégalie. Action de la Delta-Cortisone, thrombose leucosique de la veine cave supérieure, tuberculose et aspergillose terminale. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris,* séance du 13-décembre 1957.

Barnard. — Transfusions massives de plasma dans les leucoses aiguës. *Medical Records,* 160, 10 Octobre 1947, pp. 610-22.

Baylon H., Darbou A., Dulac J.-F., Duriez R. — A propos de 14 cas de leucose aiguë. *Société de Médecine Militaire* (Paris), séance du 13 Février 1958.

Benmusssa S., Boulakia Y. — Notes préliminaires sur les essais de traitement des tumeurs malignes et de certaines hémopathies par la N-Désacethyl-thio-colchicine. *Tunisie Médicale* (Tunis), 45 : 7, Sept.-Oct. 1957, pp. 641-52.

Berman. — Use of afolic acid antagonist in chronic leukemia. *American J. Clin. Path.,* 1349, 19, 127-133.

Bernard J. — Maladies du sang et des organes hématopoiétiques. Collection médico-chirurgicale à révision annuelle (*Editions Flammarion*).

Bernard J. — Diagnostic et traitement des leucoses aiguës. *Semaine des Hôpitaux* (Paris), 26 mars 1948.

Bernard J. — Les essais de traitement des leucoses aiguës. *Semaine des Hôpitaux de Paris,* 2 Septembre 1950, pp. 3.322-34.

Bernard J., Deltour G., Christol D., Velez E., Colvez P. — Essais de traitement de la leucémie myéloïde chronique par le thiooouracile. Remarquable rémission des désordres sanguins. *Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris.* 67 : 23-24, 29 Juin - 6 Juillet 1951, pp. 1.024-9.

Bernard J., Mathé G. — Etude des leucoses aiguës de l'enfance, traitées par l'association Antifoliques et Cortisone. *Sang, Biologie et Pathologie* (Paris), 23 Janvier 1952, pp. 12-27.

Bernard J., Bessis. — Leucémies et glandes endocrines. *Sang, Biologie et Pathologie* (Paris), 23 : 3, 1952, pp. 205-32.

Bernard J., Deltour G., Velez E., Christol D. — Etude de l'effet du Thiooouracile dans quelques cas de leucémies. *Sang, Biologie et Pathologie* (Paris), 23 : 8, 1952, pp. 629-53.

Bernard J., Seligmann. — Traitement des leucoses par la 6-Mercaptopurine. *Semaine des Hôpitaux,* 10-14 Août 1954.

Bernard J., Mathé G., Nejean Y. — Traitement de 50 leucémies myéloïdes chroniques par le dimethanesulfonyloxybutane. *Semaine des Hôpitaux de Paris,* 6 Octobre 1955.

Bernard J., Mathé G., Weil M. — Essai de traitement par l'acide p-phénylbutyrique de la Maladie de Hodgkin, de la leucose lymphoïde chronique et de divers sarcomes du tissu lymphoïde. Etude portant sur 100 malades. *Revue Française d'Etudes Cliniques et Biologiques* (Paris) 1 : 10, Décembre 1956 - (*Société Française d'Hématologie.* Séance du 20 Décembre 1956).

Bernard J., Mathé, G., Weil M. — Traitement par l'acide p. (di-2-chloroéthyl-amino) phénylbutyrique de la Maladie de Hodgkin, de la leucose lymphoïde chronique et de divers sarcomes du tissu lymphoïde. *Sang, Biologie et Pathologie* (Paris), 28 : 1, 1957, pp. 80-2.

Bernard J., Mathé G. — Traitement de la leucémie myéloïde chronique. *Gazette Médicale de France* (Paris) 64 : 4, 25 Février 1957, pp. 335-8.

Bernard J., Mathé G., Weil M. — Traitement par le E-39 des hémopathies malignes chroniques et d'autres affections malignes. *Revue Française d'Etudes Cliniques et Biologiques,* Novembre 1957, Vol. 2, N° 9, pp. 920-928.

Bernard J. — Les nouveaux traitements des cancers et des leucémies. *Strasbourg Médical,* 8 : 11, Décembre 1957 et in *Acquisitions Médicales récentes* (Paris), 1957, pp. 113-24.

Bernard J. — Recherches récentes sur le traitement des leucémies et des cancers. *Revue Médicale de Liège,* 13 Mai 1958, pp. 269-75.

Bernard J., Dreyfus B., Hamburger J., Mathw G., Siguier F. — Que peut-on attendre des transfusions de moelle osseuse (Confrontations thérapeutiques de l'Hôpital de Necker) (*Presse Médicale,* 1960 - 68, N° 7, pp. 233-35.

Betoulières P. — La place des radiations dans le traitement des leucoses. *Montpellier Médical,* 41-42, Août 1952, pp. 579-94.

Bousser J. — La leucose aiguë. *Presse Médicale,* 1954, 62, pp. 1.595.

Bousser J., Christol D. — Nouveaux traitements de la leucose myéloïde. Entretiens thérapeutiques. *Semaine des Hôpitaux de Paris,* 22 janvier 1956.

Businco L., Cecchi E., Ferraris F. (Rome). — Modifications histologiques dans l'amygdale leucémique avant et après traitement par la Prednisone. *Presse Médicale,* 65 : 41, 22 Mai 1957.

Cattan et Collaborateurs. — Leucoses aiguës traitées pendant 18 mois par 14 exsanguinotransfusions et 168 transfusions. *Société Médicale des Hôpitaux de Paris,* 17 Juin 1949.

Chaptal J., Jean R., Isaru P., Ciampo M.-Cl., Donnet H., Hanin. — Aspect tardif des leucoblastoses traitées de l'enfant. *Soc. Pédiat. de Provence,* séance du 15 Décembre 1957.

Closon J., Content M. — Le Myleran dans la leucémie myéloïde chronique. Intérêt du traitement d'entretien systématique. *Revue Belge de Pathologie et Médecine Expérimentale* (Bruxelles), 25 : 5, Novembre 1956, pp. 413-30.

Colloque sur les aspects actuels de la leucémie myéloïde. Séance du 13 Avril 1959, in *Presse Médicale,* 67 : 29, 13 Juin 1959.

Confrontations thérapeutiques de l'Hôpital de Necker. — Hématologie et cancérologie, chimiothérapie des cancers et des leucémies. *Presse Médicale,* 1959, 67, N° 8.

Croizat P., Revol L. — Traitement des leucémies aiguës par les transfusions répétées. *Lyon Médical,* 178, 1947, pp. 553-60.

Croizat, Revol, Morel. — Exsanguinotransfusions dans les leucoses myéloïdes chroniques. *Sang, Biologie et Pathologie* (Paris), 1948, 532.

Croizat P., Berger M., Creyssel R. — Résultats du traitement de diverses hémopathies par le phosphore radioactif ; une expérience de 16 mois. *Journal de Médecine de Lyon,* 32 : 763, 20 Octobre 1951, pp. 919-28.

Croizat P., Revol L., Papillon J. — Essais de traitement des leucoses aiguës par réinjection au malade de son propre sang irradié par rayons X. *Lyon Médical,* 185 : 42, 21 Octobre 1951, pp. 271-4.

Croizat P., Berger G., Papillon J. — Le traitement des leucémies. *Revue du Praticien,* Tome 5, N° 25, 1er Octobre 1955, pp. 2.615-2.624.

Croizat P., Guichard A., Morel P. — Leucémie myéloïde traitée par radiothérapie ; hypertrombocytose sanguine tardive par réticulomyélose plaquettogène. *Société Médicale des Hôpitaux de Lyon,* séance du 16 Février 1957.

Dacie J.-V., Dresner E., Mollie D., White J.-L. (Londres). — L'Aminoptérine dans le traitement de la leucémie aiguë. *British Medical Journal,* N° 4.668, 24 Juin 1950 pp. 1.447-57.

Damesheck. — Antagonistes de l'acide follique et leucémies. *Blood, J. of hematologie* (Baltimore), N° 2, Février 1959, pp. 168-171.

Debray J. — Les thérapeutiques utiles dans le traitement des leucémies. *Semaine des Hôpitaux de Paris,* 33 : 11, 20 Février 1957, pp. 662-6.

Debray J. — Le traitement des hémopathies malignes. *Therapie,* 1957, 12, pp. 533-50.

Mlle de Clercq M. — Les antagonistes de l'acide folique en chimiothérapie anticancéreuse. *Biologie Médicale,* Vol. 45, N° 6, Novembre-Décembre 56, pp. 561-90.

Decourt et Collaborateurs. — Rechute et issue fatale d'une leucémie après rémission complète de trois ans et sept mois. *Société Médicale des Hôpitaux de Paris,* 13 Janvier 1950.

Doumier. — Leucoses aiguës traitées par les exsanguinotransfusions partielles. *Société Médicale du Nord,* 28 Mai 1948.

Dreyfus R. A. B. — Influence de la Cortisone sur 10 leucoses de l'adulte. *Sang, Biologie et Pathologie* (Paris), 23 Mars 1952, pp. 249-250.

Dubois-Ferrière H., Zumstein P., Bouvier C., Kalaci J., Sord D., Vauthier J., Hausser A. — Cortisone à doses massives et 6-Mercaptopurine dans le traitement des leucémies aiguës de l'adulte (possibilité d'obtenir des rémissions successives) *Praxis* (Berne) 45 : 5, 2 Février 1956.

Eyquem A. — *Antibiotica et Chémotherapia* (Basel), Vol. 5, 1958. - Chimiothérapie des Hémopathies malignes, pp. 165-200.

Fabregoule M., Messerschmitt J., Benejam Y. — La téléradiothérapie des leucémies chroniques selon la méthode d'Osgood. *Algérie Médicale,* 56 : 9, Novembre 1952, p.. 545-52.

Fontan A., Traissac M., Mlle Lartigaut D. — Leucoses aiguës et réaction méningée, à cellules leucosiques. *Soc. de Pédiatrie de Toulouse,* séance du 4 Juin 1956.

Giganti D., Teodori S., Zoppini A. — Indagini sperimentali sul Dimetano-sulfonossibutano e suo impegio nella terapia della mielosi leucemica cronica. *Minerva Medica,* 27 Janv. 1955, N° 8, T. 46, Fasc. I, pp. 221-227.

Goudemard M., Leduc L. — A propos du traitement chimiothérapique des leucémies chroniques. *Lille Médical,* Novembre 1957, pp. 642-643.

Gouttas A., Tsevrenis H., Rombos K., Fessas F. — Contribution à l'étude de l'action de l'Aminoptérine sur les leucoses aiguës. *Sang, Biologie et Pathologie* (Paris), 23 : 7 1957, pp. 596-605.

Govern J.-M., Russel P.-S., Atkins L. et Webster E.-W. — Le traitement de la rechute d'un état leucémique par l'irradiation totale et l'injection intra-veineuse de moelle osseuse homologue, conservée prélevée au cours d'une rémission. *The new England journal of Medicine,* Vol. 260, 2 Avril 1959, pp. 675-83.

Granata G., Fantozzi B. — Sur la thérapeutique prednisonique dans la leucémie infantile. *Minerva Pediatrica* (Turin), 24 Novembre 1957, pp. 1.419-24.

Groth W. (Neukölln). — Considérations sur le traitement des leucoses par l'uréthane. *Zeitschrift für die gesamte innere Medizin.* Ann. 8, N° 7, 1er Avril 1953, pp. 312-321

Hyman C.-B., Brubaker C., Sturgeon P. — 6-Mercaptopurine in childhhod leukemia. Comparison of large dose interrupted with small dose continuous Therapy. *Cancer Rescarch* (Octobre 1957), 17, N° 9.

Jamra M.-A., Gomide W. — Balance de l'azote chez les leucémiques traités avec l'Uréthane. Observations sur l'élimination des 17-céto-stéroïdes et sur la maturation cellulaire. *Sang, Biologie et Pathologie* (Paris), 23 : 1, 1952, pp. 31-44.

Janbon M., Bertrand L. — Tuberculose aiguë (méningée et adéno-splénique) au cours du traitement hormonal par ACTH de deux leucoses lymphoblastiques. *Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris,* 68 : 14, 25 Avril, 2 Mai 1952, pp. 499-508.

John L., Sandford H.-N. Limarzi L.-R. (Chicago). — Treatment of acute leukemia in children and adults. *J.A.M.A.,* 16 Août 1958, N° 16.

Julien M., Bernard J., Salet J., Mlle Cruciani. — Essais de traitement des leucoses aiguës de l'enfance par l'association Aminopterine-Cortisone. *Presse Médicale,* 4 Mai 1951.

Justin-Besançon. — Les antivitamines foliques, *Entretiens de Bichat,* 1949.

Kenis Y., Dustin P., Henry J.-A., Tignon H.-J. — Action du Myleran dans 22 cas de leucémies myéloïdes chroniques. *Revue Française d'Etudes Cliniques et Biologiques,* Paris, 1 : 10, Décembre 1956, pp. 435-42.

Lamy P., Remigy E., Stehlin H. — Purpura géant terminal au cours d'une leucémie lymphoïde chronique traitée par le C.B. 1348. *Revue Médicale de Nancy,* Vol. 82, Juillet 1957, pp. 830-5.

Langeron L., Croccel L., Routier G., Boyaval M. — Leucose myéloïde chronique traitée par le 1-4-Diméthanesulfonyloxybutane, pancytopénie secondaire. *Société Médicale et Anatomoclinique de Lille,* séance du 22 Octobre 1958 (paru dans *J. Sc. Médicales de Lille,* 1959 N° 3, pp. 123-7).

Léger. — Traitement des leucoses. *Journal de Médecine de Bordeaux et du Sud-Ouest,* 134 : 1, Janvier 1957, pp. 98-103.

Léonard B.-J., Wilkinson J.-F. — La Désacéthylméthylcolchicine dans le traitement de la leucose myéloïde. *British Medical Journal,* N° 4.918, 9 Avril 1955, pp. 875-77.

Mallarmé J. — L'Aminoptérine comme traitement de la leucose maligne et son antidote, l'acide folique. *Sang, Biologie et Pathologie* (Paris), 23 : 7, 1952, pp. 605-6.

Mallarmé J. — Traitement des leucémies chroniques par le phosphore radio-actif. *Semaine des Hôpitaux,* 2 Juin 1954, pp. 2.297.

Mallarmé J., Fauvret R., Nicollo S. — Le traitement des leucoses chroniques par le radio-phosphore, étude de 75 cas. *Semaine des Hôpitaux de Paris,* 1954, N° 76, pp. 4.241-4.248.

Mallarmé J. — Le traitement des leucoses chroniques par le radiophosphore. *Thérapie* (Paris), 12 Mai 1957, pp. 789-805.

Mantz J.-M. — Chimiothérapie des leucémies. *Strasbourg Médical,* 7 : 6, Juin 1956, pp. 448-53.

Marchal G. — Le Phosphore-32 dans le traitement des leucémies myéloïdes. *Thérapie* (Paris), 7 : 4, 1952, pp. 301-2

Marchal G., Bilski-Pasquier G., Duhamel G., Cornet P. — Les formes prolongées des leucoses aiguës de l'adulte. *Presse Médicale,* 67 : 12, 7 Mars 1959.

Mathé G., Tran Ba Loc, Amiel J.-L. — Les méthodes et indications thérapeutiques actuelles dans les affections tumorales malignes du sang et des organes hématopoiétiques. *Gazette Médicale de France,* 1er Octobre 1959, pp. 1.395-1.401.

Mathé G. — Transfusions et greffes de cellules hématopoiétiques. *Marseille Médical,* N° 8, 1959, pp. 491-514.

Maurice P. — L'action thérapeutique de l'ACTH et Cortisone dans les leucémies aiguës et chroniques. *Bruxelles Médical,* 32 : 6, 10 Février 1952, pp. 282-5.

Messerschmidt. — Emploi des antagonistes de l'acide ptéroylglutamique dans le traitement de la leucose aiguë. *Revue d'Hématologie,* 4 : 2, 1949.

Messerschmidt. — Emploi des antagonistes de l'acide folique dans le traitement de la leucose chronique. *Revue d'Hémathologie,* 4 : 2, 1949.

Michon G., Gamaleia N., Noel B. — Cryptoleucoblastoses d'évolution prolongée, discussion des résultats thérapeutiques. *Sang, Biologie et Pathologie* (Paris), 22 Septembre 1951, pp. 736-44.

Minet J., Linquette, Goudemand, Pruvot, Rabache. — La place de l'ACTH et Cortisone dans le traitement des hémopathies malignes. *Echo Medical du Nord* (Lille), 23 : 4, Avril 1952, pp. 163-74.

Mœschlin S., Meyer H., Lichtman A. — Ein neues colchicum-nebenalkaloïd als cystostaticum myeloischer leukämien. *Journal Suisse de Médecine,* N° 41, 10 Octobre 1953, pp. 990.

Morajova E.-N. Belouguina Z.-T. — A propos du traitement de quelques formes de leucoses par les isotopes radioactifs du Phosphore et du Cobalt (Co 60). *Vestnik Rentgen i Radiol.* (Moscou), Janvier 1956, pp. 41-48.

Nivet M. — Acquisitions récentes sur les leucoses. *France Médicale* (Paris), 21 : 1, Janvier 1958, pp. 5-8.

Oliva G. — Di talune peculiare caratteristiche del plasma di sangue leucemico. *Minerva Medica,* 1958, 70, pp. 3.293-97

Olmer J. — Premiers essais thérapeutiques par l'Ethylène Quinone : E-39 ou 6870-RP. *Marseille Médical,* 94 : 7, 1957, pp. 499-502.

Olmer J., Payan H., Casanova P., Muratore R., Serratrice G. — Mycose à forme cérébrale après antibiothérapie. *Presse Médicale,* 65 : 76, 23 Octobre 1957, pp. 1.717-19.

Olmer J., Murisasco A. — Les rémissions des leucoses aiguës. A propos d'une rémission complète de plus de trois ans. *Presse Médicale,* 14 Décembre 1957, pp. 2.057-59.

Olmer J., Mongin M. — Le bilan du traitement de 109 leucoses aiguës. *Gazette des Hôpitaux,* N° 33, 30 Novembre 1958, pp. 1.243-45.

Olmer J. et Coll. — Les leucoses aiguës, aspects cliniques et thérapeutiques. A propos de 116 cas. *Marseille Médical,* 1959, pp. 195-210.

Pasteur-Valéry-Radot et Coll. — L'emploi de transfusions sanguines simples et les leucémies. *Société Médicale des Hôpitaux de Paris,* 25 Juin 1948.

Pasteur-Valéry-Radot, Hamburger, Milliez P., Domart A., Dreyfus B., Barbizet J. — Traitement de 14 leucémies par les transfusions sanguines simples. Résultats favorables au cours de trois leucémies lymphoïdes à forme splénique. *Société Médicale des Hôpitaux de Paris,* 24 : 61, 14 Août 1948.

Picard R. (Nantes). — Le traitement des leucoses et des hémopathies par la Delta-Cortisone. Colloque avec le praticien. *Sem. Hôpit. Paris,* 14 Janvier 1958, pp. 97-98.

Picard R., Horeau J., Guillon J., Robin C. — Nouveaux résultats du traitement des leucémies aiguës par la Métacortandracine. *Presse Médicale,* 66 : 47, 14 Juin 1958, pp. 1.064-67.

Piette M. — Leucémie et médications antileucémiques. *Produits Pharmaceutiques* (Paris), 13 : 8, pp. 379-89.

Proceedings of the second conference on folic acid antagonists in the treatment of Leukemia. *Blood,* 7 : suppl. Janvier 1952, pp. 97-190.

Ranney H.-M., Gellhorn A. — Traitement des leucémies aiguës et des lymphomes malins par la Delta-Cortisone et la Delta-Hydrocortisone à doses massives. *American Med. Journ. of Med.,* 22-405, 1957.

Reinard Edw.-H., Neely Ch.-L., Samples D.-M. — Traitement par le P-32 de la leucémie chronique. *Annals of Internal Medicine,* Avril 1959, pp. 949-59.

Ringenbach, Senescal. — Leucémie lymphoïde traitée par l'association Cortisone-CB-1348. Transfusions. *Société de Médecine et de Chirurgie de Bordeaux,* 28 Octobre 1958.

Robert H.-G. — Un cas de leucosarcomatose génitale avec leucose aiguë. *Revue Française de Gynécologie et d'Obstétrique,* Avril 1958, pp. 337-44.

Rousso Ch. — Les cytostatiques. *La Revue du Praticien,* 1er Juillet 1959, T. 9, N° 19, pp. 2.107-2.111.

Sacks M.-S. — Editorial. Etat actuel du traitement de la leucémie aiguë. *Annals of Internal Medicin,* 1952, 37, pp. 400-04.

Schar B., Loustalot P., Gross F. — Demecolcin, ein neues aus cochicum autumnale isoliertes alkaloïd mit starker antimitotischer Wirkung. *Klin. Woch.,* 32, 3-4, 49-57, 15 Janvier 1954.

Skipper Howard E. — On the mecanism of action of 6-Mercaptopurine. *Annals of the New-York Acad. of Sciences* (6 Décembre 1954), 60, Art. 2.

Stefani M. — Effets thérapeutiques des antagonistes de l'acide ptéroyl-glutamique dans les leucémies aiguës et chroniques. *Il Progresso Medico,* T. 4, N° 23, 15 Décembre 1948, pp. 721-30.

Stickney. — Aminoptérine inactive dans les leucoses myéloïdes chroniques. *Proc. Staff. Mayo Clin.,* 1949, 24, 525-33.

Sullivan P. — Complications intra-craniennes de la leucémie chez l'enfant. *Pediatrics* (Springfield), Novembre 1957, pp. 757-81.

Taylor A.-W. — Les effets de la fièvre ganglionnaire sur la leucose aiguë. *British Medical Journal,* N° 4.810, 14 Mars 1953, pp. 589-93.

Thiodet J., Fourrier A., Arroyo H., Assan A. — Leucose aiguë, corticothérapie massive et diabète acidosique. *Algérie Médicale,* 1959, 63 : 3, pp. 292-95.

Vallat J.-N., Texier G. — Contribution à l'étude du traitement de la leucémie myéloïde par le Misulban. *Journal de Médecine de Bordeaux et du Sud-Ouest,* 133 : 11, Novembre 1956, pp. 1.148-53.

Wilson S.-J. — Observations on the effect of various folic acid antagonists on acute leukemia. *Blood,* 6 : 11, Novembre 1951, pp. 1.002-12.

TABLE DES MATIERES

Introduction 11

Chapitre I 13

Les Méthodes 13

Produits utilisés 13

Agents cytologiques 13

Agents cytorégulateurs 17

Modes d'action 18

Chapitre II :

Les Résultats 22

La leucémie aiguë 22

La leucémie myéloïde chronique 26

La leucémie lymphoïde chronique 35

Observations inédites 45

Conclusions 78

Bibliographie 30

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate,

Je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.